

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL

STEFAN VILGES DE OLIVEIRA

**FEBRE MACULOSA NO BRASIL: SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA ATUAL  
E A DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DE CARRAPATOS EM CENÁRIOS DE  
MUDANÇAS CLIMÁTICAS**

BRASÍLIA  
2017

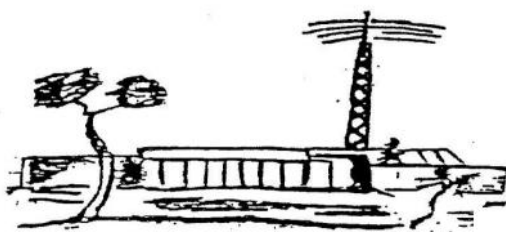
# **FEBRE MACULOSA NO BRASIL: SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA ATUAL E A DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DE CARRAPATOS EM CENÁRIOS DE MUDANÇAS CLIMÁTICAS**

STEFAN VILGES DE OLIVEIRA

Tese de Doutorado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade da Brasília para a obtenção do título de doutor em Medicina Tropical, na área de concentração: Biologia das doenças infecciosas e parasitárias (DIP), estudos de agentes etiológicos, reservatórios e vetores das DIP.

Orientador: Prof<sup>o</sup>. Rodrigo Gurgel Gonçalves

Co-orientador: Prof<sup>o</sup>. Gilberto Salles Gazeta



BRASÍLIA

2017

### III. FICHA CATALOGRÁFICA

OOL48f      Oliveira, Stefan Vilges de  
Febre maculosa no Brasil: Situação epidemiológica atual e a distribuição geográfica de carrapatos em cenários de mudanças climáticas / Stefan Vilges de Oliveira; orientador Rodrigo Gurgel-Gonçalves; co orientador Gilberto Salles Gazeta. -- Brasília, 2017. 178 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Medicina Tropical)  
-- Universidade de Brasília, 2017.

1. Epidemiologia. 2. Riquetsiose. 3. Doença transmitida por carrapato. 4. Modelagem de nicho ecológico. 5. Amblyomma. I. Gurgel-Gonçalves, Rodrigo, orient. II. Gazeta, Gilberto Salles, co-orient. III. Título.

## **IV. COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA**

Stefan Vilges de Oliveira

**FEBRE MACULOSA NO BRASIL: SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA ATUAL  
E A DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DE CARRAPATOS EM CENÁRIOS DE  
MUDANÇAS CLIMÁTICAS**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

Medicina Tropical: Biologia das doenças infecciosas e parasitárias

**DATA DA DEFESA DA TESE**

20 de fevereiro de 2017

**BANCA EXAMINADORA**

Dr. Francisco Anilton Alves Araújo

Faculdades Integradas da União Educacional do Planalto Central

Dr. Pedro Luiz Tauil - Universidade de Brasília

Dr. Walter Massa Ramalho - Universidade de Brasília

Dr. Jonas Brant - Universidade de Brasília

Dr. Marcos Takashi Obara - Universidade de Brasília

Dr. Rodrigo Gurgel Gonçalves - Universidade de Brasília



## **V. DEDICATÓRIA**

A Keline Medeiros de Araújo Vilges minha amada esposa, companheira e  
incentivadora.

Aos meus familiares pelo incentivo.

A Unidade de Vigilância de Zoonoses da SVS/MS,  
pelo apoio e compreensão.

## **VI. AGRADECIMENTOS**

- Primeiramente a Deus, pela oportunidade a mim confiada, por me ensinar que todo sonho é possível de realizar, com humildade, persistência e Fé.

- Ao Dr. Rodrigo Gurgel Gonçalves, professor e pesquisador do Laboratório de Parasitologia Médica e Biologia de Vetores, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, pela orientação, apoio e incentivo.

- Ao Dr. Gilberto Salles Gazeta, professor e pesquisador do Laboratório de Referência Nacional de Vetores das Riquetsioses da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Agradeço pela confiança, conselhos e incentivos dados para a conclusão desta etapa.

- Aos Doutores, Francisco Anilton Alves Araújo, Pedro Luiz Tauil, Walter Massa Ramalho, Jonas Brant, Marcos Takashi Obara, Maria Regina Fernandes de Oliveira e Noely Fabiana Oliveira de Moura por aceitarem participar da banca examinadora e desta etapa do meu percurso acadêmico e profissional.

- À equipe da Unidade Técnica de Vigilância de Zoonoses e ao grupo técnico de doenças relacionadas aos roedores do Ministério da Saúde por acreditarem na minha capacidade e pela compreensão nos momentos em que não pude estar presente.

- Aos inúmeros colegas incentivadores e que em algum momento serviram como espelho nesta trajetória profissional e acadêmica.

- Aos colaboradores de projetos de pesquisa em que tenho atuado os quais preferi não nominar para não correr o risco de esquecer de algum colega.

- Aos coautores desta Tese, em especial aos Doutores Marcelo Bahia Labruna, Thiago Martins, Rodrigo Nogueira Angerami, Maria Cristina Willemann, Janduhy Santos, Daniel Romero Alvarez e Luis Escobar.

- A todos os profissionais dos Programas de Vigilância Epidemiológica da febre maculosa e Laboratórios de referência, Universidades colaboradoras ou parceiros da rede do Sistema Único de Saúde que direta ou indiretamente colaboram para a realização deste estudo.

- Aos meus familiares, José Evaristo Guedes de Oliveira (pai), Edi Vilges de Oliveira (mãe) e Livia Vilges de Oliveira (irmã) por todo amor, paciência, confiança e incentivo, que mesmo distante, foram vitais para o alcance de meus objetivos profissionais.

- E a minha amada esposa Keline Medeiros de Araújo Vilges, pela paciência, amor, incentivo e apoio incondicional.

**Muito obrigado!**

## VII. LISTAS DE FIGURAS, TABELAS E ABREVIações

### Figuras

Figura 1. Exantema maculopapular (A - palmar B - plantar) em casos de febre maculosa causada por <i>Rickettsia rickettsii</i> .....	22
Figura 2. Escara de inoculação em tornozelo esquerdo de um caso de febre maculosa causado por <i>Rickettsia</i> sp cepa Mata Atlântica. ....	23
Figura 3. Principais vetores da febre maculosa no Brasil. Em A - <i>Amblyomma sculptum</i> (macho), B - <i>Amblyomma aureolatum</i> (macho) e em C - <i>Amblyomma ovale</i> (fêmea) .....	25
Figura 4. Ciclo de transmissão da febre maculosa envolvendo densidade de <i>Amblyomma sculptum</i> , capivaras como hospedeiros amplificadores e o parasitismo humano frequente.....	32
Figura 5. Ciclo de transmissão da febre maculosa envolvendo <i>Amblyomma aureolatum</i> , cães domésticos como hospedeiros amplificadores e o parasitismo humano ocasional.....	33
Figura 6. Ciclo de transmissão da febre maculosa envolvendo <i>Amblyomma ovale</i> , cães domésticos como hospedeiros amplificadores e o parasitismo humano ocasional.....	34
Figura 7. Obtenção e processamento dos registros utilizados nas análises epidemiológicas. ....	50
Figura 8. Fluxograma metodológico do primeiro capítulo .....	55
Figura 9. Fluxograma metodológico do segundo capítulo.....	56
Figura 10. Fluxograma metodológico do terceiro capítulo .....	57
Figura 11 = Figura 1 do capítulo 1. Número absoluto de casos relatados e óbitos de febre maculosa e taxa de letalidade anual entre 2007 a 2015 no Brasil. ....	64

Figura 12 = Figura 2 do capítulo 1. Distribuição geográfica de casos confirmados de febre maculosa por unidade federativa (UF) e taxa de incidência média em municípios afetados entre 2007 e 2015.....	66
Figura 13 = Figura 3 do capítulo 1. Principais sinais e sintomas de febre maculosa relatados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação, por região brasileira, entre 2007 e 2015.....	70
Figura 14 = Figura 1 do capítulo 3. Estrutura da modelagem de nicho ecológico .....	95
Figura 15 = Figura 2. Capítulo 3. Área de estudo e ocorrências de <i>Amblyomma cajennense</i> s.s. e <i>Amblyomma sculptum</i> utilizada para a modelagem de nicho ecológico.....	96
Figura 16 = Figura 3. Capítulo 3. Modelos ecológicos de nicho para <i>Amblyomma cajennense</i> s.s. e <i>Amblyomma sculptum</i> em condições climáticas atuais.....	102
Figura 17 = Figura 4. Capítulo 3. Modelos ecológicos de nicho para <i>Amblyomma cajennense</i> s.s. em 2050 e 2070 de acordo com cenários climáticos futuros CCSM4 e HadGEM2-AO .....	104
Figura 18 = Figura 5. Capítulo 3. Modelos ecológicos de nicho para <i>Amblyomma sculptum</i> em 2050 e 2070 de acordo com cenários climáticos futuros CCSM4 e HadGEM2-AO.....	106
Figura 19. Material Suplementar S1. Capítulo 3. ....	111

## Tabelas

Tabela 1. Capítulo 1. Número absoluto e percentual de casos e óbitos confirmados da febre maculosa, segundo variáveis individuais demográficas, epidemiológicas e de hospitalização entre 2007 e 2015 no Brasil. ....	67
Tabela 2. Capítulo 1. Completitude das principais variáveis e a oportunidade dos registros de notificação para febre maculosa entre 2007 e 2015 no Brasil .....	71

Tabela 3 = Tabela 1 do capítulo 2. Variáveis contínuas dos registros de casos e controles de febre maculosa no Brasil. ....	83
Tabela 4 = Tabela 2 do capítulo 2. Variáveis categóricas, associadas a menor chance de óbito por febre maculosa no Brasil. ....	84
Tabela 5 = Tabela 3 do capítulo 2. Variáveis categóricas, associadas a maior chance de óbito por febre maculosa no Brasil. ....	84
Tabela 6 = Tabela 4 do capítulo 2. Variáveis categóricas de gravidade, associadas a maior chance de óbito por febre maculosa no Brasil.....	85
Tabela 7. Material Suplementar S2. Capítulo 3.....	112

## **Abreviaturas e Siglas**

CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

FAP-DF - Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal

FM - Febre maculosa

RGFM - Riquetsias do grupo da febre maculosa

GFM - Grupo da febre maculosa

NE - Nicho ecológico

PCR - Reação em cadeia da polimerase

RIFI - Reação de imunofluorescência indireta

IgG - Imunoglobulina G

IgM - Imunoglobulina M

NB3 - Nível de biossegurança 3

UF - Unidade Federada

SUS - Sistema Único de Saúde

MS - Ministério da Saúde

FNI - Formulário de notificação e investigação

FIE - Formulário de investigação epidemiológica

MNE - Modelagem de nicho ecológico

IPCC - Painel Intergovernamental para Mudanças Climáticas

PCA - Análise de componente principal

AICc - Critérios de informação de Akaike corrigido

RCP - Vias de concentração representativas

CCSM - Modelo do Sistema Climático da Comunidade

WGS - Sistema geodésico mundial

DNA - Ácido desoxirribonucleico

## **VIII. FINANCIAMENTO**

Durante o desenvolvimento do curso de pós-graduação *stricto sensu* (doutorado), a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, por intermédio do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical concedeu bolsa de estudo para auxílio nas atividades desenvolvidas no curso de Doutorado.

A Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal FAP-DF e o Departamento de Pós-Graduação concederam auxílios para participação em Congressos Científicos Nacionais e Internacionais.



## IX. INDICE

X. RESUMO .....	15
X. ABSTRACT.....	17
INTRODUÇÃO .....	19
1.1 Aspectos históricos da febre maculosa.....	19
1.2 Agentes etiológicos da febre maculosa no Brasil.....	20
1.3 Modo de transmissão.....	21
1.4 Manifestações clínicas .....	22
1.5 Diagnóstico laboratorial.....	24
1.6 Principais espécies de carrapatos vetores.....	25
1.7 Hospedeiros e amplificadores.....	28
1.8 Biologia e ecologia de carrapatos .....	30
1.9 Ciclos de transmissão da febre maculosa.....	31
1.10 Vigilância epidemiológica.....	35
1.11 Vigilância de ambientes para febre maculosa.....	36
1.12 Prevenção.....	37
1.13 Tratamento.....	38
1.14 Controle .....	38
1.15 Fatores de risco .....	40
1.16 O nicho ecológico das doenças .....	40
1.17 A modelagem do nicho ecológico .....	41
1.18 A modelagem do nicho ecológico no estudo das doenças transmitidas por carrapatos .....	43
1.19 Mudanças climáticas e as doenças transmitidas por carrapatos ....	44
2. JUSTIFICATIVA .....	48
3. OBJETIVOS .....	49
3.1 Objetivo geral.....	49
3.2 Objetivos específicos .....	49
4. MÉTODOS .....	50
4.1 Dados epidemiológicos.....	50

4.2 Dados da distribuição dos carrapatos .....	51
4.3 Estudo epidemiológico descritivo .....	51
4.4 Estudo epidemiológico analítico .....	52
4.5 Análise da distribuição potencial, atual e futura de carrapatos .....	53
4.6 Fluxogramas metodológicos dos capítulos das pesquisas. ....	55
5. RESULTADOS .....	58
5.1 Capítulo 1 .....	58
5.2 Capítulo 2 .....	77
5.3 Capítulo 3 .....	91
6. DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	114
7. CONCLUSÃO .....	118
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	119
9. APÊNDICES .....	148
9.1 Tutorial Maxent .....	148
9.2 Coordenadas geográficas dos carrapatos do Complexo <i>Amblyomma</i> <i>cajennense</i> utilizados na modelagem de nicho ecológico .....	157
10. ANEXOS .....	159
10.1 Ficha de notificação e investigação de febre maculosa .....	159
10.2 Sequência de elementos da tese de acordo com a norma PPGMT 001 de 14 de julho de 2011 .....	161
10.3 1º capítulo publicado .....	163
10.4 2º capítulo publicado .....	171
10.5 3º capítulo submetido .....	178

## X. RESUMO

No Brasil os quadros clínicos da febre maculosa (FM) podem ser resultantes da infecção por duas espécies de riquetsias. *Rickettsia rickettsii* é registrada na região Sul e Sudeste e está relacionada a casos graves da doença. *Rickettsia* sp. cepa Mata Atlântica foi identificada no sul, sudeste e nordeste causando FM mais branda. FM é doença de notificação compulsória ao Ministério da Saúde que promove ações de vigilância epidemiológica e assistência médica com objetivo de reduzir a morbimortalidade. No entanto, a doença ainda é pouco conhecida. Sabe-se que os carrapatos do gênero *Amblyomma* atuam como vetores, podendo parasitar hospedeiros silvestres, domésticos e eventualmente o homem. O conhecimento da distribuição geográfica potencial destes vetores torna-se importante nas ações de vigilância epidemiológica. Desta forma, o presente estudo tem os seguintes objetivos: 1) Atualizar o perfil epidemiológico da FM no Brasil; 2) Avaliar preditores de evolução fatal por febre maculosa; 3) Analisar a distribuição geográfica potencial de carrapatos do Complexo *Amblyomma cajennense* em cenário atual e futuro sob influência das mudanças climáticas. Na primeira abordagem verificamos o crescente número de registros da doença nos últimos anos e observamos a expansão espacial da FM no país com uma ascendente taxa de letalidade. A partir destes registros, um estudo do tipo “caso-controle” avaliou fatores preditores de evolução fatal por FM. Neste, verificou-se que residir em área urbana, relatar a presença de carrapato e apresentar quadro clínico com presença de linfadenopatia são fatores protetores. Enquanto os sinais de gravidade como hipotensão, choque, estupor, coma e convulsão estão associados as maiores chances de morte. Quando analisamos a distribuição geográfica potencial de carrapatos do Complexo *Amblyoma cajeennense* utilizando a modelagem de nicho ecológico, verificamos que áreas do Cerrado, Amazônia, Pantanal e Mata Atlântica apresentam ampla adequabilidade para manutenção destas

espécies. No entanto, em cenários de mudanças climáticas verificamos uma tendência de redução destas áreas (nos anos de 2050 e 2070). Nossos dados indicam que a presença do vetor pode ser restringida (e consequentemente a doença), se considerarmos a não adaptação dos carrapatos aos novos climas. Os métodos empregados neste estudo buscam de forma complementar o entendimento epidemiológico da FM e poderão ser utilizados para predição, prevenção e consequentemente para redução da morbimortalidade desta importante doença no Brasil.

**Palavras chaves:** Epidemiologia; Riquetsiose; Doença transmitida por carrapato; Modelagem de nicho ecológico; *Amblyomma*

## X. ABSTRACT

In Brazil, two species of rickettsiae are responsible for the clinical manifestations of spotted fever (SF). *Rickettsia rickettsii* is registered in the South and Southeast region and is related to severe cases of the disease. *Rickettsia* sp. Strain Atlantic Forest was identified in the south, southeast and northeast causing milder SF. SF is a notifiable disease to the Ministry of Health that promotes actions of epidemiological surveillance and medical assistance aimed at reducing morbidity and mortality. However, the disease is still poorly understood. It is known that the ticks of the genus *Amblyomma* act as vectors, being able to parasitize wild hosts, domestic and eventually man. Knowledge of the potential geographical distribution of these vectors becomes important in epidemiological surveillance actions. Thus, the present study has the following objectives: 1) Update the epidemiological profile of SF in Brazil; 2) Evaluate predictors of fatal evolution due to spotted fever; 3) Analyze the potential geographic distribution of ticks of the *Amblyomma cajennense* Complex in current and future scenarios under the influence of climate changes. In the first approach, we verified the increasing number of records of the disease in recent years and observed the spatial expansion of SF in the country with an ascending lethality rate. From these records, a "case-control" study evaluated predictors of fatal SF progression. In this study, it was verified that residing in urban areas, reporting the presence of ticks and presenting clinical features with presence of lymphadenopathy are protective factors. While signs of severity such as hypotension, shock, stupor, coma, and seizure, were strongly associated with the risk of death. When analyzing the potential geographic distribution of ticks from the *Amblyoma cajenennese* Complex using ecological niche modeling, we found that areas of the Cerrado, Amazon, Pantanal and Atlantic Forest present wide suitability for the maintenance of these species. However, in climate change scenarios we have seen a tendency to reduce these areas (in the years 2050 and 2070). Our data

indicate that the presence of the vector may be restricted (and consequently the disease) if we consider the non-adaptation of ticks to the new climates. The methods used in this study seek to complement the epidemiological understanding of SF and can be used for prediction, prevention and consequently to reduce the morbimortality of this important disease in Brazil.

**Keywords:** Epidemiology; Rickettsiosis; Tick-borne disease; Ecological niche model; *Amblyomma*

# INTRODUÇÃO

## 1.1 Aspectos históricos da febre maculosa

O primeiro relato de febre maculosa (FM) nas Américas foi realizado por Edward E. Maxey, em 1899, nos Estados Unidos da América (EUA) no Estado de Idaho (Maxey, 1899), onde este pesquisador fez a descrição clínica de uma doença caracterizada por febre alta, acompanhada de erupções purpúreas na pele, que ocorrem primeiramente nos tornozelos, pulsos e testa, e depois espalha-se pelo corpo (Maxey, 1899). Tal enfermidade por ser registrada primeiramente em uma área dos EUA onde o relevo é composto por cadeias de montanhas, foi denominada de Febre Maculosa das Montanhas Rochosas (Maxey, 1899; Parola et al., 2005).

Em 1906, Howard T. Ricketts relacionou a transmissão da doença ao carrapato da madeira e identificou o agente etiológico, posteriormente chamando de *Rickettsia rickettsii* (Ricketts, 1906; 1909). Por vários anos *Rickettsia rickettsii* foi a única riquetsia associada à doença humana no hemisfério ocidental (Parola et al., 2005; Parola et al., 2013).

No século XX outras riquetsias transmitidas por carrapatos do grupo da febre maculosa (GFM) foram detectadas e descritas na América do Norte, incluindo, *Rickettsia parkeri* em 1939, *Rickettsia montanensis* (anteriormente *R. montana*) em 1963, e *Rickettsia rhipicephalus* em 1978. No entanto, a patogenicidade destas, à época, era desconhecida (Raoult e Roux, 1997; Parola e Raoult, 2001; Parola et al., 2005; Brouqui et al., 2007; de Almeida et al., 2010; Aung et al., 2014; Eldin e Parola, 2015).

Da mesma forma, na Europa e África, durante várias décadas *R. conorii* foi considerada a única riquetsia transmitida por carrapatos a seres humanos. Assim como, *Rickettsia sibirica* na ex-União Soviética e China e *Rickettsia australis* na Austrália, foram por muito tempo os únicos agentes riquetsiais

transmitidos por carrapatos a humanos (Raoult e Roux, 1997; Parola et al., 2005; Brouqui et al., 2007; Parola et al., 2009).

No Brasil, a existência da FM é conhecida desde o século XIX. Possivelmente várias denominações tenham sido relacionadas a quadros clínicos da doença, como por exemplo, “sarampão”, “sarampo preto”, “febre tifoide hemorrágica”, “pintada”, “febre que pinta”, “febre chitada” e “febre das montanhas”, denominações conhecidas nos estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo (Piza, 1931; 1932; 1945; Monteiro, 1931).

Passou a ser conhecida oficialmente em 1929, no estado de São Paulo, quando José Toledo Piza realizou a distinção da febre maculosa das demais doenças exantemáticas, denominando-a nessa época de tifo exantemático de São Paulo e demonstrando sua semelhança com a FM das Montanhas Rochosas descrita pelos norte-americanos (Piza, 1931).

Depois da sua descrição, por um longo período de tempo, a doença deixou de ser detectada, vindo a emergir como problema de saúde pública na Região Sudeste do Brasil na década de 1980 nos Estados de São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro (Gonçalves et al. 1981; Organização Pan-Americana da Saúde 2004; Vieira et al., 2004; Guedes et al. 2005).

A partir de 2000 passou a ser registrada no Espírito Santo e nos Estados da Região Sul, Centro-Oeste e Nordeste (Sexton et al., 1993; Ministério da Saúde do Brasil, 2016a).

## **1.2 Agentes etiológicos da febre maculosa no Brasil**

A FM é uma doença resultante da infecção por bactérias gram-negativas do gênero *Rickettsia*, as quais são obrigatoriamente intracelulares (Parola e Raoult, 2001; Dantas-Torres, 2007; Parola et al., 2013).

No Brasil, o principal agente etiológico da FM é a *Rickettsia rickettsii* (Dantas-Torres, 2007; Labruna et al., 2011). Casos de FM causados por essa espécie são identificados no Sul (Paraná) (Oliveira et al., 2016a) e Sudeste do Brasil (Angerami et al., 2006).



A partir de 2010 uma *Rickettsia* sp. denominada cepa Mata Atlântica, espécie próxima a *Rickettsia sibirica*, *Rickettsia parkeri* e *Rickettsia africae*, foi relacionada à ocorrência da FM com apresentação clínica mais branda com ocorrência em ambientes de Mata Atlântica nos Estados do Sul, Sudeste e Nordeste (Spolidorio et al., 2010; Silva et al., 2011; Krawczak et al., 2016a).

Outras espécies de riquetsias do GFM já foram detectadas em carrapatos e pulgas no Brasil (*R. felis*, *R. rhipicephali*, *R. bellii*, *R. typhi*, *R. amblyommii*, *R. andeane* e *R. menteiroi*), cuja a patogenicidade para humanos ainda é desconhecida (Parola et al., 2001; Parola et al., 2009; Labruna et al., 2011; Parola et al., 2013).

### **1.3 Modo de transmissão**

Nos humanos, FM é adquirida pela picada do carrapato infectado com a riquetsia e a transmissão ocorre quando o artrópode permanece aderido ao hospedeiro (Raoult e Roux, 1997; Parola et al., 2005). O período de fixação do vetor até a ocorrência da infecção pode variar entre as espécies de carrapatos e seus hábitos de parasitismo. Este processo está relacionado à ativação de riquetsias que acontece durante a alimentação do carrapato. Este quando parasita o homem, já ingurgitado, pode ter um período antecipado da infecção. No Brasil algumas espécies de carrapatos já demonstraram que a fixação do vetor ao hospedeiro de no mínimo 15 minutos, já seria suficiente para que ocorra a infecção por riquetsias (Saraiva et al., 2014).

Nos carrapatos, a perpetuação das riquetsias é possibilitada por meio da transmissão vertical (transovariana), estadio-estadio (transestadial) ou a partir da cópula, além da possibilidade de alimentação simultânea de carrapatos infectados com não infectados em animais com suficiente riquetsemia (Szabo et al., 2013; Ereemeeva e Dasch, 2015; Krawczak et al., 2016b).

## 1.4 Manifestações clínicas

A doença tem um período de incubação de 2 a 14 dias. A FM causada por *R. rickettsii* promove quadros clínicos com sintomas inespecíficos, incluindo febre alta, cefaleia, mialgia, mal-estar generalizado e hiperemia das conjuntivas. Os sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal) ocorrem em um número significativo de pacientes (Chapman et al., 2006; Dantas-Torres, 2007; Fiol et al., 2010; Faccini-Martínez et al., 2014; Ministério da Saúde do Brasil, 2016a).

O exantema maculopapular (Figura 1), embora tenha grande importância na identificação de casos suspeitos, pode vir a ser um evento tardio, podendo se manifestar até o 5º dia após o início de sintomas; tal retardo pode, eventualmente, resultar em atraso no diagnóstico, já que a suspeita clínica seria prejudicada, determinando início tardio do tratamento específico e consequente risco de prognóstico desfavorável (Chapman et al., 2006; Favacho et al., 2011; Ministério da Saúde do Brasil, 2016a).

A ausência da introdução da terapêutica antimicrobiana específica, em tempo oportuno, pode resultar na progressão do quadro clínico com complicações que incluem acometimento neurológico, insuficiência respiratória, insuficiência renal, hipotensão e choque (Chapman et al., 2006; Angerami et al., 2006; Angerami et al., 2009; Favacho et al., 2011; Faccini-Martínez et al., 2014; Ministério da Saúde do Brasil, 2016a).

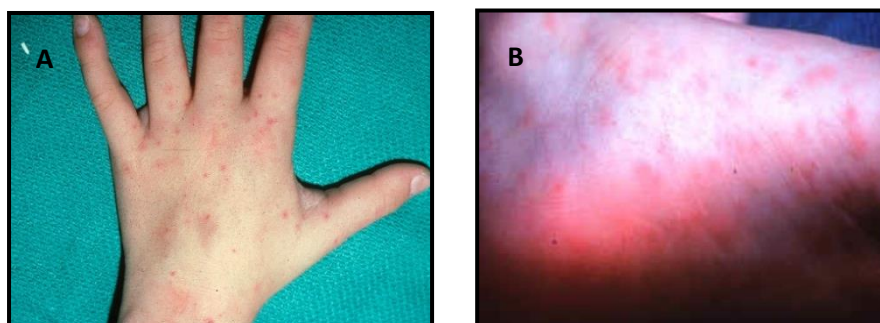


Figura 1. Exantema maculopapular (A - palmar B - plantar) em casos de febre maculosa causada por *Rickettsia rickettsii*. Fotos: Rodrigo N. Angerami

Em virtude da sintomatologia extremamente inespecífica, em sua fase inicial, a FM é frequentemente confundida com outros agravos, incluindo-se, entre outras doenças, a leptospirose, a dengue, as salmoneloses, as enteroviroses e a malária (Monteiro et al., 2014; Ministério da Saúde do Brasil, 2016a). Com a progressão da doença e o surgimento do exantema, e nos casos mais graves, hemorragia e icterícia, outros diagnósticos diferenciais passam a ser considerados, como meningococcemia, febre amarela, formas graves de malária e leptospirose, doenças exantemáticas, ou ainda outras doenças transmitidas por carrapatos, como as do grupo do tifo, erliquioses e borreliose (Parola e Raoult, 2001; Parola et al., 2005; Chapman et al., 2006; Parola et al., 2009; Ministério da Saúde do Brasil, 2016a).

A FM causada pela *Rickettsia* sp cepa Mata Atlântica, difere-se por manifestar-se como uma riquetsiose até então benigna, e por apresentar como característica comum a presença de escara de inoculação (Figura 2) (lesão no local onde o carrapato fica aderido) e a linfadenopatia (Paddock et al., 2004; Spolidorio et al., 2010; Silva et al., 2011; Faccini-Martínez et al., 2014; Krawczak et al., 2016a). Existem relatos de infecções por essa cepa que evoluíram com bom prognóstico, mesmo sem o uso de antibioticoterapia apropriada (comunicação pessoal, Oliveira SV).

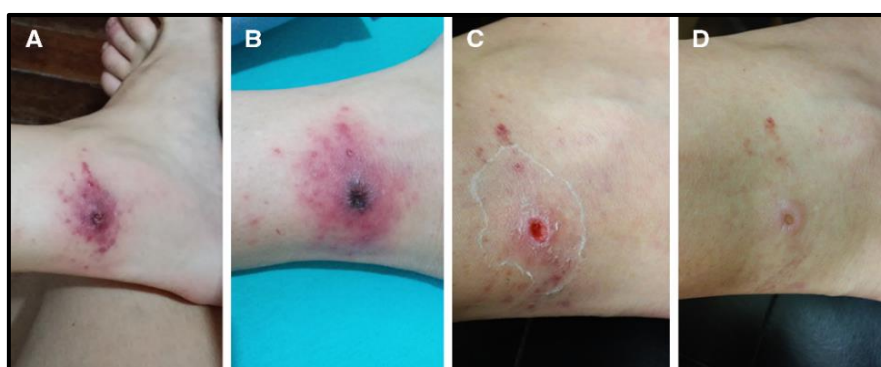


Figura 2. Escara de inoculação em tornozelo esquerdo de um caso de febre maculosa causado por *Rickettsia* sp cepa Mata Atlântica. Em A - 12 dias após a picada do carrapato, B - 14, C - 23 e D - 30 dias após a picada do carrapato. Fonte: Krawczak et al., 2016a

## 1.5 Diagnóstico laboratorial

A reação de imunofluorescência indireta (RIFI) é o método sorológico considerado o padrão ouro para detecção da infecção pelo GFM em humanos. Em geral, os anticorpos são detectados a partir do 7º até o 10º dia da doença. Os anticorpos IgM podem apresentar reação cruzada com outras doenças (dengue, leptospirose, entre outras) e por isso na interpretação diagnóstica são utilizados os títulos de IgG, que aparecem pouco tempo depois dos IgM e são os mais específicos e indicados para a interpretação diagnóstica (Chapman et al., 2006; Faccini-Martínez et al., 2014; Ministério da Saúde do Brasil, 2016a).

O diagnóstico laboratorial por RIFI é estabelecido pelo aparecimento de anticorpos específicos, que aumentam em título com a evolução da doença, no soro de pacientes. Devendo-se coletar a primeira amostra de soro nos primeiros dias da doença (fase aguda) e a segunda amostra de 14 a 21 dias após a primeira coleta. A presença de um aumento de quatro vezes nos títulos de anticorpos, observado em amostras pareadas de soro, é o requisito para confirmação diagnóstica pela sorologia (Chapman et al., 2006; Ministério da Saúde do Brasil, 2016a).

A pesquisa direta de riquetsias pode ser realizada pelo método de imuno-histoquímica (a partir de amostras de tecidos obtidas em biópsia de lesões ou em material de necropsia), por biologia molecular como a reação em cadeia da polimerase (PCR) (em sangue, soro, biópsias e até em vetores) e pelo isolamento de riquetsias, método este que exige um laboratório de nível de biossegurança NB3. Toda a análise do resultado laboratorial deve ser interpretada dentro de um contexto clínico e epidemiológico (Chapman et al., 2006; Ministério da Saúde do Brasil, 2016a).

## 1.6 Principais espécies de carrapatos vetores

Os principais vetores da FM são os carrapatos do gênero *Amblyomma*. *Amblyomma cajennense* foi por muitos anos considerado uma única espécie com ampla distribuição nas Américas e relacionado à transmissão da febre maculosa na região Sudeste do Brasil (Labruna, 2009).

Um recente estudo reavaliou o status taxonômico de *A. cajennense*, propondo classificá-lo como complexo *Amblyomma cajennense*, onde são incluídas seis espécies (*A. cajennense* sensu stricto s.s., *Amblyomma mixtum*, *Amblyomma sculptum*, *Amblyomma interandinum*, *Amblyomma tonelliae* e *Amblyomma patinoi*) (Nava et al., 2014).

Os principais vetores da doença no Brasil são *A. sculptum*, *A. aureolatum* e *A. ovale* (Szabo et al., 2013) (Figura 3).

Outras espécies já foram assinaladas como importantes para a manutenção do ciclo enzoótico de riquetsias em áreas endêmicas da FM como *A. dubitatum* (Almeida et al., 2011; Brites-Neto et al., 2015), espécie parasita de capivaras e *Rhipicephalus sanguineus* conhecido como carrapato do cão (Gehrke et al., 2009; Cunha et al., 2009; de Almeida et al., 2013).



Figura 3. Principais vetores da febre maculosa no Brasil. Em A - *Amblyomma sculptum* (macho), B - *Amblyomma aureolatum* (macho) e em C - *Amblyomma ovale* (fêmea). Fotos: Maria Ogrzewalska

### ***Amblyomma sculptum***

Popularmente conhecido por “carrapato-estrela”, “rodoleiro”, “micuim” ou “vermelhinho” essa espécie é parasita preferencial de cavalos, antas, capivaras e porcos (Labruna, 2009) e a presença desses hospedeiros em ambiente é associada a infestações consideráveis por este vetor.

Por outro lado, as larvas e ninfas desta espécie de carrapato são encontradas em um amplo espectro de hospedeiros e são também muito agressivas ao homem resultando frequentemente em parasitismo (Guglielmone et al., 2006; Szabo et al., 2013). Em acréscimo, ninfas, além de agressivas ao homem, são suficientemente pequenas para permanecerem fixadas por horas sem serem notadas, situação que oferece ampla oportunidade de transmissão de microrganismos patogênicos (Guglielmone et al., 2006).

*Amblyomma sculptum* possui uma ampla distribuição geográfica, estando presente em áreas tropicais e subtropicais do Brasil, Paraguai e Argentina (Nava et al., 2014; Martins et al., 2016). Essa espécie de carrapato será encontrada mais em áreas verdes sombreadas do que naquelas expostas ao sol, porém um excesso de umidade como aquela da Mata Atlântica é impeditiva para sua instalação.

Ambientes verdes antropizados como parques urbanos, condomínios arborizados, margens de rios com matas degradadas ou em regeneração e outros similares constituem um ambiente propício para a espécie e para contato com seres humanos (Szabo et al., 2013).

### ***Amblyomma aureolatum***

Essa espécie, conhecida como carrapato amarelo do cão é vetor endêmico na Floresta Atlântica (Pinter et al., 2004; Pinter e Labruna 2006). Sua ocorrência é conhecida no Brasil, Argentina, Chile e Venezuela (Barros-Battesti et al., 2006).

Nos ambientes silvestres é parasita de carnívoros na fase adulta e de aves e roedores nas fases imaturas, tendo preferência por locais com umidade alta e temperaturas amenas, não sendo encontrado em áreas distantes de vegetação densa e úmida (Barros-Battesti et al., 2006; Szabo et al., 2013).

Em áreas endêmicas da FM tem se observado que o crescimento desordenado da área urbana na periferia, que se funde com áreas periurbanas e com matas remanescentes, proporciona ao homem, que vive próximo a essas matas, o risco de ser parasitado por esse carrapato (Pinter et al., 2004; Szabo et al., 2013; Saraiva et al., 2014).

Nessas situações a presença de cães e gatos com acesso a áreas de mata pode ser um fator de risco para a ocorrência da FM em humanos, porque eles podem carrear carrapatos de seu ambiente natural para as residências (Pinter et al., 2004, Pinter et al., 2008).

Nas áreas onde a espécie *A. aureolatum* é o vetor responsável pela transmissão da riquetsia, uma forma de se avaliar o risco para FM é a investigação soroepidemiológica dos cães, pois esses apresentam importante papel como sentinelas (Horta et al., 2004; Sangioni et al., 2005; Pinter et al., 2008; Spolidorio et al., 2010; Bell et al., 2012; de Almeida et al., 2013; Rozental et al., 2015).

### ***Amblyomma ovale***

*Amblyomma ovale* apresenta um ciclo de vida em que as fases imaturas deste carrapato parasitam pequenos roedores silvestres e a fase adulta tem alta predileção por carnívoros. Essa espécie tem ampla distribuição geográfica e já foi registrada na Argentina, Belize, Bolívia, Brasil, Colômbia, Costa Rica, Equador, Guiana Francesa, Guatemala, Guiana, Sul do México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Peru, Suriname, Trinidad e Tobago e Venezuela (Barros-Battesti et al., 2006).

No Brasil é o principal vetor de *Rickettsia sp* - Cepa Mata Atlântica (Szabo et al., 2013; Barbieri et al., 2014). O ser humano é parasitado geralmente pela forma adulta, sendo que o contato do homem com o carrapato acontece normalmente em duas situações: cães domésticos que adentram áreas de mata e carregam o carrapato para o intradomicílio, principalmente quando as residências estão próximas à mata; e pessoas que adentram nas áreas de mata e são parasitadas em caminhadas por trilhas na floresta (Szabo et al., 2013; Barbieri et al., 2014; Vizzoni et al., 2016; Krawczak et al., 2016c).

## **1.7 Hospedeiros e amplificadores**

Os carrapatos são artrópodes ectoparasitas que vivem parte de sua vida na superfície do corpo de hospedeiros que podem ser animais domésticos, silvestres e até mesmo ocasionalmente o homem (Szabo et al., 2013; Ereemeeva e Dasch, 2015).

Algumas espécies de carrapatos podem parasitar mais de uma espécie de hospedeiro ao longo de seu ciclo de vida (ciclo trioxeno) enquanto outras parasitam um único hospedeiro durante toda sua vida (ciclo monoxeno) (Vieira et al., 2004).

Os hospedeiros também podem atuar como amplificadores, aumentando a área de distribuição geográfica dos carrapatos (translocação de carrapatos), ou atuando na amplificação de riquetsias, pois quando infectados e em riquetsemia, os hospedeiros tem potencial para infectar novas linhagens de carrapatos (Szabo et al., 2013; Ereemeeva e Dasch, 2015).

Assim, tem-se que para uma espécie de vertebrado ser considerada um bom hospedeiro amplificador de *R. rickettsii* na natureza, a mesma deve preencher basicamente cinco quesitos: (1) Ser abundante na área endêmica para a FM; (2) Ser um bom hospedeiro do carrapato vetor em condições naturais; (3) Ser susceptível à infecção por *R. rickettsii*; (4) Ser capaz de manter a bactéria circulante em níveis plasmáticos suficientes para infectar carrapatos que nela se alimentem; (5) Apresentar uma alta taxa de renovação



populacional (quanto maior a renovação, maior será a introdução de animais susceptíveis na população) (Labruna, 2009).

São considerados como principais hospedeiros (primários) e amplificadores de carrapatos de importância para FM a capivara, o cavalo e o cão (Labruna, 2009). A participação destes animais está relacionada a manutenção de vetores em áreas enzoóticas e varia de acordo com a espécie de vetor que está envolvido na transmissão (Szabo et al., 2013).

As capivaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) são os principais hospedeiros de *A. sculptum* e *A. dubitatum* (Souza et al. 2006; Souza et al., 2008; Almeida et al., 2011; Brites-Neto et al., 2015). Os cavalos podem atuar também como hospedeiros de *A. sculptum* em áreas endêmicas (Del Guercio et al., 1997; Labruna et al., 2001; Freitas et al., 2010; Batista et al., 2010; Meira et al., 2013).

Muito embora diversas outras espécies de mamíferos e até mesmo aves silvestres sejam comumente encontradas parasitadas por *A. sculptum* na natureza, a manutenção efetiva desse carrapato numa determinada área parece depender da existência de pelo menos um de seus hospedeiros primários (Labruna, 2009).

Verifica-se que quando uma população de *A. sculptum* aumenta em uma determinada área, em função da disponibilidade de hospedeiros e condições ambientais favoráveis (presença de pastos “sujos” ou vegetação tipo “capoeiras”), esse carrapato tornar-se um problema para os serviços de saúde, pois ele se alimenta frequentemente em seres humanos (Ramos et al., 2010; Szabo et al., 2013).

Os cães atuam como hospedeiros e amplificadores de *A. ovale* e *A. aureolatum* em focos da FM (Pinter et al., 2008; Szabo et al., 2013; Barbieri et al., 2014). Estes carrapatos têm como hospedeiros preferenciais carnívoros silvestres, mas sua participação tem sido observada em um ciclo da FM em áreas limítrofes aos ambientes de mata. O cão tem atuado nestes cenários como hospedeiro e amplificador da área de distribuição geográfica destes carrapatos (Szabo et al., 2013).

Algumas espécies de pequenos roedores, aves e marsupiais, também podem atuar como hospedeiros e até mesmos amplificadores em algumas fases de desenvolvimento destes vetores (D'Auria et al., 2010; Ogrzewalska et al., 2011; Dantas-Torres et al., 2012; Szabo et al., 2013).

## **1.8 Biologia e ecologia de carrapatos**

Carrapatos são parasitos obrigatórios e temporários de vertebrados terrestres. O seu ciclo de vida tem os seguintes estágios: ovo, larva, ninfa e adulto (Klompen et al., 1996; Barros-Battesti et al., 2006; Meira et al., 2013). De forma geral, todos os estágios ativos dos carrapatos (larva, ninfa e adulto) são hematófagos, realizando ecdises de um estágio para o outro e a ovipostura no ambiente. Estes vetores podem viver até 19 meses e são extremamente prolíficos, com posturas de 2.000 a 22.000 ovos (Klompen et al., 1996; Barros-Battesti et al., 2006; Meira et al., 2013).

A hematofagia dos carrapatos da Família Ixodidae, à qual pertencem os vetores da FM pode variar de três a sete dias no caso de larvas e ninfas, a mais de 10 dias para os adultos. Esse período considerado longo oferece oportunidade para a transmissão de doenças, no entanto, obriga os carrapatos a lidarem com as reações imunológicas na tentativa de eliminar o parasito (Szabo et al., 2013).

Para isso, os carrapatos contam com um notável espectro farmacológico produzido por suas glândulas salivares, o qual é injetado no hospedeiro junto com a saliva durante a hematofagia, controlando eficientemente essas reações adversas (Klompen et al., 1996).

Por outro lado, o ambiente extra-hospedeiro é aquele no qual os carrapatos permanecem mais de 90% do ciclo de vida e onde realizam as ecdises, a ovipostura e a procura por hospedeiro. Nessas fases do ciclo de vida, os carrapatos se defrontarão com variações ambientais intensas (temperatura e umidade), predadores, agentes infecciosos e contínuo gasto energético, os quais resultam, em condições naturais, na morte da maioria dos carrapatos (Estrada-Peña et al., 2014).

Para a manutenção de uma população de carrapatos em uma determinada área, as centenas e ou milhares de ovos de cada fêmea deveriam, em média, resultar em um único casal de adultos. Isso significa que qualquer alteração que favoreça o carrapato resultará em um aumento significativo na sua população (Klompen et al., 1996; Barros-Battesti et al., 2006; Meira et al., 2013).

Um dos fatores que mais favorece o aumento das populações de carrapatos é a elevação da densidade de hospedeiros. Nessa situação, o tempo de espera pelo hospedeiro para o próximo repasto sanguíneo é menor, sendo a exaustão energética e o tempo de exposição às intempéries ambientais reduzidos (Labruna, 2009; Szabo et al., 2013).

A relação dos carrapatos com o ambiente é um dos aspectos mais importantes da biologia desses ácaros. Embora algumas espécies de carrapatos expressem, especialmente na fase adulta, grande especificidade por hospedeiros, a especificidade ecológica parece ser mais determinante na distribuição geográfica destes parasitos (Estrada-Peña et al., 2014). Essa constatação é essencial na compreensão da epidemiologia de doenças, uma vez que explica uma associação clara entre doenças transmitidas por carrapatos e contextos ecológicos específicos (Labruna, 2009).

## **1.9 Ciclos de transmissão da febre maculosa**

No Brasil, três ciclos de transmissão da FM já foram descritos e suas distinções estão relacionadas às espécies de vetores, hospedeiros e ambientes envolvidos.

Em geral as taxas de carrapatos infectados por riquétsias em condições naturais podem chegar até 10% (Pinter et al., 2016). Não havendo até o momento no Brasil estudos que relacionem alterações deste percentual frente à ocorrência de casos da doença (Labruna, 2009).

1) *Amblyomma sculptum* e capivaras são responsáveis pela manutenção da FM causada pela *R. rickettsii* na região Sul e Sudeste do Brasil (Labruna, 2009; Szabo et al., 2013; Nasser et al., 2015; Souza et al., 2015; Brites-Neto et al., 2015).

Os ambientes de transmissão que envolvem estas espécies são geralmente margens de rios, lagoas e parques públicos que propiciam a manutenção de populações de capivaras, densidade de vetores (ocasionalmente infectados) e parasitismo frequente ao homem (Figura 4) (Guglielmone et al., 2006; Nasser et al., 2015).

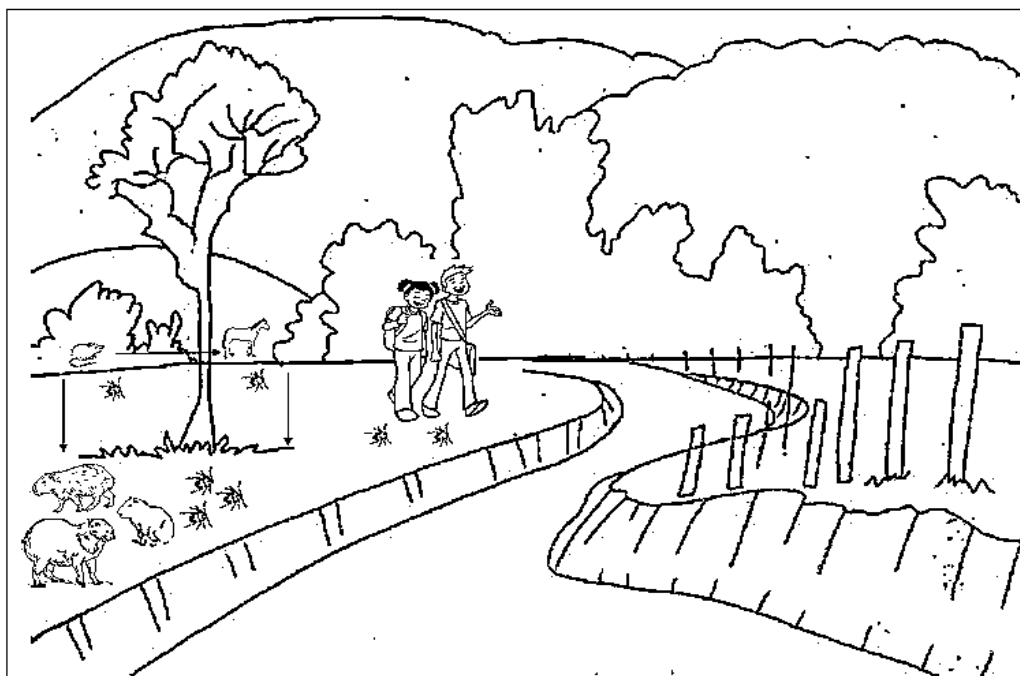


Figura 4. Ciclo de transmissão da febre maculosa envolvendo densidade de *Amblyomma sculptum*, capivaras como hospedeiros amplificadores e o parasitismo humano frequente.

2) Um ciclo envolvendo *R. rickettsii*, *A. aureolatum* e cães domésticos tem propiciado a ocorrência da FM em remanescentes de Floresta Pluvial Atlântica de montanha. Nestas áreas de ocorrência da doença, tem-se observado a presença humana frequente em aglomerados subnormais que

permeiam os ambientes de mata (Pinter et al., 2004; Ogrzewalska et al., 2011). Os cães têm atuado no deslocamento de carrapatos infectados para o contato com a população humana nos domicílios. Como características peculiares a este ciclo, observa-se a alta frequência de crianças e mulheres infectadas (no domicílio e peridomicílio) e a elevada letalidade, próxima dos 100% (Figura 5) (Szabó et al., 2006; Pinter et al., 2008; Saraiva et al., 2014; Barbieri et al., 2015).

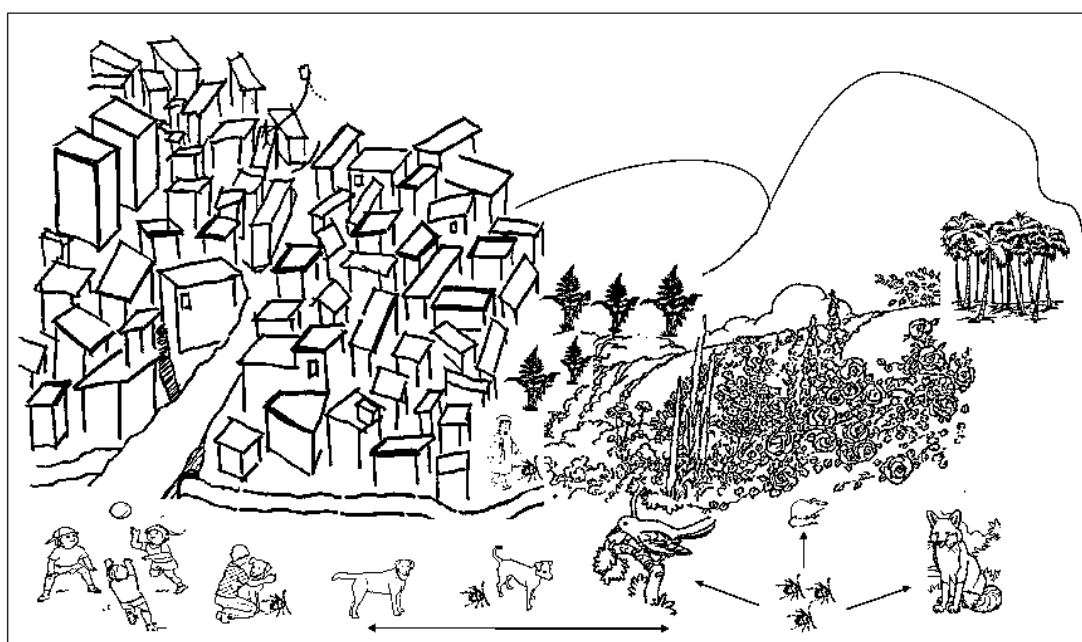


Figura 5. Ciclo de transmissão da febre maculosa envolvendo *Amblyomma aureolatum*, cães domésticos como hospedeiros amplificadores e o parasitismo humano ocasional.

3) Outro ciclo de transmissão da FM que foi recentemente descrito tem o envolvimento do carrapato *A. ovale* e a participação do cão doméstico (Szabo et al., 2013; Barbieri et al., 2014; Vizzoni et al., 2016; Oliveira, 2016; Oliveira, 2017).

Este vetor ocorre em ambientes de Mata Atlântica com elevações superiores a 600 metros (Barbieri et al., 2015), e na natureza é parasita de carnívoros. Em áreas de transição onde a ocupação humana é observada o cão tem atuado como um amplificador da área do carrapato trazendo estes vetores para o domicílio e peridomicílio para o contato com o homem.

Nestas áreas também é comum o parasitismo em pessoas que adentram a floresta para atividades de caça, lazer e outras (Szabo et al., 2013). Neste cenário a espécie de riquetsia envolvida nos casos de FM é a *Rickettsia* sp cepa Mata Atlântica (Figura 6) (Barbieri et al., 2014; Vizzoni et al., 2016; Krawczak et al., 2016c).

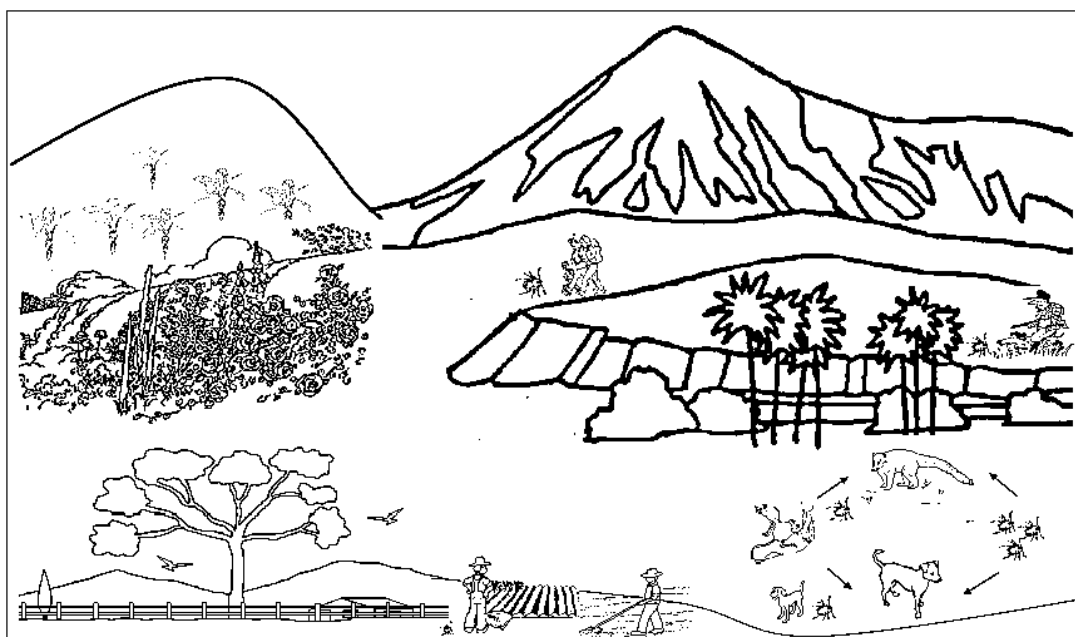


Figura 6. Ciclo de transmissão da febre maculosa envolvendo *Amblyomma ovale*, cães domésticos como hospedeiros amplificadores e o parasitismo humano ocasional.

## **1.10 Vigilância epidemiológica**

A FM é uma doença de notificação compulsória imediata ao Ministério da Saúde desde 2001. A partir de 2007 passou a integrar a base de dados do sistema de informação epidemiológica SINAN (Barros-Silva et al., 2014a; Oliveira et al., 2015; Ministério da Saúde do Brasil, 2016a;b;c;d).

Para tanto, considera-se como caso suspeito de FM o indivíduo que apresentou febre, cefaleia, mialgia e/ou histórico de picadas de carrapato, e/ou contato com animais domésticos e/ou selvagens, e/ou tenha frequentado áreas conhecidas de transmissão de FM nos últimos 15 dias, e/ou apresentado exantema maculopapular ou manifestações hemorrágicas (Ministério da Saúde do Brasil, 2016a;b;c;d).

A partir da notificação de casos suspeitos e / ou confirmados de febre maculosa um conjunto de ações de vigilância epidemiológica deve ser desencadeado. Todos os casos devem ser investigados em até 24 horas e este processo requer a coleta de dados do paciente, incluindo sua caracterização demográfica, o levantamento de dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais até a conclusão do caso (Ministério da Saúde do Brasil, 2016b).

Para confirmação da FM utilizam-se provas laboratoriais que visam à identificação direta (molecular) ou indireta (sorológica) do agente etiológico. E em algumas situações (em caso de óbito onde não existe material biológico para análise laboratorial e há o vínculo do caso/óbito suspeito com outro caso já confirmado laboratorialmente) o caso pode ser concluído por critério clínico-epidemiológico (Ministério da Saúde do Brasil, 2016b).

A investigação epidemiológica deverá incluir uma análise detalhada dos locais frequentados pelo caso em investigação, buscando assim a determinação do local provável de infecção. Essa ação se faz necessária para adoção de medidas de prevenção e controle da doença (Ministério da Saúde do Brasil, 2016a).

Apesar da importância crescente da FM, sua incidência ainda é subestimada, e casos são confirmados em todas às regiões do país por

critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde em 14 Unidades da Federação Brasileira, com ocorrência focal e esporádica (Barros-Silva et al., 2014a; Oliveira et al., 2015).

*Rickettsia rickettsii* é o agente etiológico mais letal das riquetsioses, estando restrito às regiões sudeste e sul do Brasil, onde promove elevadas taxas de letalidade (Chapman et al., 2006; Barros-Silva et al., 2014a; Ereemeeva e Dasch, 2015).

*Rickettsia* sp cepa Mata Atlântica foi relacionada a casos nos Estados de Santa Catarina, São Paulo e Bahia (Krawczak et al., 2016a; Spolidorio et al., 2010; Silva et al., 2011) e identificada em vetores em áreas endêmicas nos Estados de Rio Grande Sul (Vizzoni et al., 2016; Krawczak et al., 2016) e Ceará (Moerbeck et al., 2016, Oliveira, 2016).

### **1.11 Vigilância de ambientes para febre maculosa**

O processo de estruturação de uma rede destinada a monitorar ambientes de infecção da febre maculosa surgiu com a necessidade de ampliar o conhecimento da ecoepidemiologia da febre maculosa no Brasil (Oliveira et al., 2015).

Ações de vigilância e investigação de ambientes foram institucionalizadas e passaram a compor o escopo do sistema de vigilância epidemiológica. Assim um conjunto de estratégias como realização de capacitações, definição de protocolos e orientações foram desencadeadas, inicialmente nas áreas endêmicas da doença e posteriormente nas áreas consideradas silenciosas, buscando definir fluxos e dar o apoio nos processos de vigilância e investigação dos ambientes da febre maculosa (Oliveira et al., 2015; Oliveira et al., 2016b).

Este processo da formação da Rede Nacional de Vigilância de Ambientes para Febre Maculosa e outras Riquetsioses tem possibilitado a oportunidade das intervenções, além da uniformização de métodos de investigação e vigilância epidemiológica (predição e prevenção) com frequente resposta na detecção de casos, visando à redução da



morbimortalidade, objetivos prioritários do sistema de vigilância da febre maculosa no Brasil (Oliveira et al., 2015; Oliveira et al., 2016b; Ministério da Saúde do Brasil, 2016a;b;c;d ).

### **1.12 Prevenção**

A principal medida de prevenção para FM é evitar o contato com carrapatos. Para pessoas que precisam frequentar áreas sabidamente de transmissão ou com a presença de vetores, recomenda-se a utilização de roupas claras que facilitem a visualização dos carrapatos (Domingos et al., 2013; Butler et al., 2015). É indicado o uso de calça e camisa de manga longa, utilizando meias de cano alto, cobrindo a parte inferior da calça, podendo também ser utilizado uma fita adesiva na vedação das meias com a calça.

Repelentes são indicados e podem ser aplicados diretamente na pele ou nas vestimentas (Chapman et al., 2006; Ereemeeva e Dasch, 2015). Como medida preventiva para pessoas que frequentam áreas infestadas recomenda-se a vistoria frequente no corpo para evitar que os carrapatos fiquem fixados ao homem (Chapman et al., 2006). Para pessoas que trabalham em locais cujo risco de infecção é eminente, ex. áreas reconhecidamente endêmicas da doença ou que sua atividade ocupacional oferece risco de transmissão (biólogos, veterinários e tratadores de animais) é imprescindível o uso de equipamentos de proteção individual (Barros-Silva et al., 2014b). Para estas pessoas recomenda-se também que ao sair da área considerada de risco efetue uma vistoria minuciosa no corpo e troque as vestimentas para evitar o risco de carreamento de carrapatos infectados para outras áreas (Raoult e Roux, 1997).

Como medidas de proteção coletiva é recomendado que áreas de risco sejam sinalizadas com placas de alerta para presença do vetor e da ocorrência da doença. Bloqueios e restrições de uso do espaço são recomendados para áreas infestadas de carrapatos. Em áreas domiciliares é recomendado manter a vegetação baixa e aplicar acaricidas em cães e outros

animais de estimação sob acompanhamento de um médico veterinário (Chapman et al., 2006; Ministério da Saúde do Brasil, 2016a;b;c;d).

Para pessoas que frequentaram ambientes com a presença de carrapatos e que eventualmente manifestem sintomas compatíveis com a doença recomenda-se a procura imediata a um serviço de saúde. É necessário relatar que esteve sujeito a situações de risco para doença (Chapman et al., 2006; Parola et al., 2009; Ministério da Saúde do Brasil, 2016a;b;c;d).

### **1.13 Tratamento**

Por ser uma doença potencialmente fatal (FM por *Rickettsia rickettsii*), considera-se que a introdução da terapia antimicrobiana específica (doxiciclina ou cloranfenicol) nos primeiros cinco dias da evolução da doença seja fator determinante para redução da letalidade (Cascio et al., 2002; Chapman et al., 2006; Ministério da Saúde do Brasil, 2014; 2016a;b;c;d).

Tendo em vista a ausência de um quadro clínico específico, com sinais patognomônicos, a limitação das técnicas laboratoriais atuais em possibilitar o diagnóstico específico imediato e a rápida progressão para formas graves da doença, a recomendação formal tem sido de que, frente a casos suspeitos da doença que apresentem os critérios clínicos e epidemiológicos de FM, a terapêutica específica (doxiciclina ou cloranfenicol), seja prontamente instituída em âmbito ambulatorial ou hospitalar (Drancourt e Raoult, 1991; Faccini-Martínez et al., 2014; Todd et al., 2015; Ministério da Saúde do Brasil, 2016a;b;c;d).

### **1.14 Controle**

Dado o fato da FM envolver no seu ciclo de transmissão animais silvestres e ambientes naturais, o controle da doença é uma estratégia que deve ser analisada com bastante critério e orientada por um profissional

capacitado (Domingos et al., 2013; Ministério da Saúde do Brasil, 2016a;b;c;d).

As recomendações oficiais estão pautadas no controle do vetor somente em hospedeiros domésticos como cães, cavalos e outros animais de criação e no manejo da vegetação (Chapman et al., 2006; Oliveira et al., 2015; Ministério da Saúde do Brasil, 2016a;b;c;d).

Alguns estudos têm demonstrado que a redução das áreas com pasto “sujo” por meio da roçagem interfere no microclima que é necessário para as fases de vida livre do carrapato, impactando favoravelmente na redução das taxas de infestação de ambientes (Labruna et al., 2001). No entanto, esse método só é recomendado para área de pastagem, não sendo possível sua aplicabilidade em áreas de mata ciliar ou áreas de preservação (Vieira et al., 2004).

A criação de animais de produção separadamente (bois separados de cavalos) também tem sido utilizada como estratégia para redução das infestações por carrapatos (Vieira et al., 2001).

Não é recomendado o uso de produtos químicos para o controle de vetores em ambientes naturais próximos a recursos hídricos. Quando utilizado em ambiente domiciliar, seu uso deverá ser orientado por um especialista (Chapman et al., 2006; Ministério da Saúde do Brasil, 2016a;b;c;d).

É importante salientar que qualquer programa de controle de carrapatos deve ser considerado como um programa contínuo, com resultados que serão evidenciados somente a médio ou a longo prazo (Vieira et al., 2004).

Dada essas particularidades, a principal estratégia de controle da FM está pautada ainda na educação em saúde, sendo de extrema importância a divulgação da presença do vetor e da circulação da doença e das medidas preventivas contra a infecção (Bayles et al., 2013; Barros-Silva et al., 2014b; Ministério da Saúde do Brasil, 2016a;b;c;d).

### **1.15 Fatores de risco**

A manutenção de riquetsias do GFM depende da transmissão cíclica entre carrapatos vetores e seus hospedeiros vertebrados que podem diferir acentuadamente de uma área geográfica para outra (Labruna, 2009). Os diferentes tipos de atividades humanas e as conexões com as atividades sazonais dos carrapatos influenciam nas manifestações epidêmicas das riquetsioses em focos naturais (Labruna, 2009; Szabo et al., 2013). Todos estes fatores contribuem para o aumento da complexidade da epidemiologia das riquetsioses.

De maneira geral todas as atividades que envolvem a exposição a animais (potencialmente hospedeiros de carrapatos) e aos ambientes de mata, rio ou cachoeira são fatores de risco para doença (Klompén et al., 1996; Szabo et al., 2013; Ereemeeva e Dasch, 2015; Nasser et al., 2015; Souza et al., 2015).

### **1.16 O nicho ecológico das doenças**

O termo nicho representa as necessidades ecológicas de uma espécie, mas ele abrange interpretações distintas que variam na ênfase dada ao ambiente, às interações biológicas e à escala espacial (Peterson, 2011).

Um dos pioneiros a abordar o nicho das doenças foi o parasitologista Evgeny Nikanorovich Pavlovsky (1884-1965), que com seu vasto conhecimento em história natural, geografia e medicina, realizou, na década de 1930, uma das mais importantes contribuições teóricas ao conceito do espaço geográfico vinculado ao estudo das doenças transmissíveis, criando a teoria do foco natural de doenças. Seu conceito de foco natural expressa uma apreensão espacial que integra o conhecimento das doenças transmissíveis com a geografia e a ecologia. Para Pavlovsky, um foco natural de doença existe quando há clima, vegetação, solos específicos e micro-clima favorável nos lugares onde vivem vetores, doadores e recipientes de infecção (Pavlovsky s.d.).

### **1.17 A modelagem do nicho ecológico**

A modelagem de nicho ecológico (MNE) é uma metodologia quantitativa para predição de áreas de distribuição potencial de espécies, ou visualização espacial do nicho (Peterson, 2011) e caracteriza a distribuição das espécies num espaço definido por parâmetros ambientais determinísticos da distribuição geográfica das espécies (Grinnell, 1917).

Os conceitos de ecologia e biogeografia aliados aos padrões de distribuição espacial têm ajudado a compreender o funcionamento das comunidades ecológicas. Estudos multidisciplinares de ecologistas, sistematas, geógrafos e biólogos têm avançado, buscando compreender a distribuição das espécies e suas exigências ecológicas em múltiplas escalas de espaço e de tempo (Peterson, 2011).

A aplicabilidade da MNE tem sido crescente devido à disponibilidade de dados de ocorrência georreferenciados de espécies (Owens et al., 2013; Soberón e Peterson, 2004) e informações ambientais de clima, topografia, solos, variáveis oceanográficas, índices de vegetação, disponíveis para quase todo o planeta em resoluções cada vez melhores (Peterson, 2011).

A modelagem de nicho ecológico é um campo em crescimento com potenciais aplicações para as questões relativas à geografia e ecologia da transmissão de doenças (Peterson, 2006).

Ciclos de transmissão de doenças são fenômenos compostos, caracterizados pela complexidade e heterogeneidade que ilustram as paisagens biológicas e que representam as interações entre conjuntos de espécies de vetores e patógenos. A complexidade destes fenômenos combinados é que explica os componentes causais da distribuição de doenças (Peterson, 2006; 2007; Estrada-Peña et al., 2014).

A MNE tem sido frequentemente utilizada para mapear a ocorrência de espécies de interesse para saúde, podendo ser aplicada para predizer áreas de risco frente à ocorrência de fenômenos climáticos, e abordar as variações da distribuição de espécies frente a diferentes cenários ambientais (Peterson, 2006).

Estes modelos de predição já foram utilizados para analisar a distribuição de algumas doenças como peste (Neerinckx et al., 2008), febre do Nilo (Wimberly et al., 2008), influenza aviária (Kilpatrick et al., 2006) e febre hemorrágica de Marburg (Peterson et al., 2006).

Além disso, a MNE tem sido aplicada para analisar a distribuição de vetores e reservatórios de doenças tropicais como doença de Chagas (Peterson et al., 2002; Gurgel-Gonçalves et al., 2012), malária (Moffett et al., 2007), dengue (Peterson et al., 2005), doença de Lyme (Porretta et al., 2013), leishmaniose (Samy et al., 2014; Peterson e Shaw, 2003) e hantavirose (Oliveira et al., 2013).

O método mais utilizado nestes estudos considera modelar cada elemento do sistema de transmissão separadamente mostrando os nichos ecológicos de vetores, reservatórios e casos humanos. Essa abordagem pode fornecer informações mais detalhadas e oportunidade de distinguir diferentes razões para explicar a ocorrência da doença, a qual pode estar ausente em uma área pela ausência do vetor ou reservatório apropriado (Peterson, 2007; 2011).

Várias questões devem ser abordadas para a plena aplicação dos métodos de MNE para sistemas de doenças. O primeiro, e talvez o mais importante, é a compreensão do papel da escala no espaço e no tempo. Os sistemas de transmissão de doenças representam interações complexas entre múltiplas espécies (vetores, hospedeiros, patógenos) ao longo do tempo e escalas espaciais.

Para obtenção de um resultado mais refinado deve-se considerar a precisão espacial dos dados de entrada de ocorrência, o conjunto de dados ambientais analisados, métodos e os algoritmos apropriados para o dado disponível, aliados à validação do modelo (Estrada-Peña et al., 2014).

### **1.18 A modelagem do nicho ecológico no estudo das doenças transmitidas por carrapatos**

Para carrapatos, já foi demonstrado que cada espécie escolhe condições ambientais e biótopos que determinam sua distribuição geográfica e consequentemente restringe as áreas de risco para emergência dos patógenos transmitidos por estes (Estrada-Peña e Venzal, 2007; Randolph, 2004).

O clima é reconhecido como um dos principais determinantes da distribuição das áreas geográficas das doenças transmitidas por vetores (Peterson, 2006), e análises com conjuntos de dados climáticos e ambientais têm sido utilizadas para prever as distribuições dos carrapatos nos Estados Unidos (Estrada-Peña, 2008; Wimberly et al., 2008), Europa (Lindgren et al., 2000; 2001; Gray et al., 2009), e sul da África (Olwoch et al., 2007). E estes achados reforçam a importância dos limiares do clima para a dinâmica da transmissão dos patógenos transmitidos por carrapatos (Estrada-Peña e Venzal, 2007).

O mapeamento das infecções por bioagentes transmitidos por carrapatos a populações humanas pode ser útil para identificar indiretamente agrupamentos da densidade de vetores infectados, o que é importante para o monitoramento de áreas vulneráveis ao parasitismo e adotar medidas de prevenção e controle (Peterson, 2011).

Embora muitos trabalhos tenham buscado gerar modelos de distribuição geográfica para carrapatos, vários fatores estão envolvidos na delimitação do nicho ecológico destes vetores, o que promove grande complexidade no exercício de criar modelos representativos (Estrada-Peña et al., 2014). Dentro desta perspectiva os estudos deveriam incluir variáveis que operam em diferentes fases do ciclo de vida deste vetor (Estrada-Peña et al., 2015).

A abundância de hospedeiros, as variações sazonais na distribuição destes vetores, as atividades antrópicas como o uso e a ocupação do solo, são determinantes nos padrões de distribuição de carrapatos e

consequentemente na distribuição dos nichos (Estrada-Peña, 2008; Estrada-Peña et al., 2014a).

Uma limitação na MNE dos carrapatos é que a maioria dos dados das preferências climáticas destes vetores são empiricamente derivados da descrição do seu nicho, e atribuídos como se fossem distribuídos uniformemente (Estrada-Peña et al., 2013). Poucos são os registros relacionados a aspectos microclimáticos de populações. O ideal seria considerar nas MNE dados microclimáticos da temperatura da superfície do solo e da umidade relativa do ar. Estas variáveis poderiam ser cruciais para determinar o padrão de distribuição de nichos específicos dentro de uma comunidade ecológica (Estrada-Peña et al., 2013). No entanto, a disponibilidade destas informações ainda é restrita.

Outro aspecto que deve ser considerado é que espécies de ampla distribuição geográfica podem variar consideravelmente dentro da sua área de ocorrência o que pode resultar em diferenças das densidades de espécies entre as regiões a depender das variações ecológicas (Estrada-Peña e Venzal, 2007; Estrada-Peña et al., 2014a).

Dada a complexidade de se considerar todos estes aspectos acima mencionados na MNE de carrapatos a grande maioria dos estudos utiliza variáveis climáticas em modelos de adequabilidade que são gerados a partir de correlações da distribuição da espécie e variáveis ambientais (Estrada-Peña, 2008; Estrada-Peña et al., 2014).

### **1.19 Mudanças climáticas e as doenças transmitidas por carrapatos**

Sabendo-se que as variações climáticas podem determinar a distribuição dos carrapatos, alguns estudos têm discutido modelos preditivos que consideram diferentes cenários climáticos, e assim podem ser utilizados para auxiliar o entendimento da distribuição dos vetores para as próximas décadas e consequentemente na relação de ocorrência de doenças transmitidas por estes vetores (Lindgren et al., 2000; Gray et al., 2009; Porretta et al., 2013).



O Painel Intergovernamental para Mudanças Climáticas (IPCC) define as mudanças climáticas como variações estatisticamente significativas nos parâmetros climáticos médios (incluindo sua variabilidade natural), que persiste num período extenso (tipicamente décadas ou por mais tempo). As mudanças climáticas podem ser causadas por processos naturais, contudo, as mudanças recentes observadas tem sido aceleradas pelas atividades humanas (IPCC, 2014).

Estudos mostram que variações do clima e do ambiente podem estar relacionadas à elevação da incidência das encefalites transmitidas por carrapatos (Lindgren e Gustafson, 2001; Gray et al., 2009). Uma combinação de temperaturas amenas no inverno e uma chegada antecipada da primavera permitiu maior atividade e densidade de carrapatos com consequente maior incidência de transmissão de encefalites na Europa. Entre outros fatores, verificou-se que o maior número de pessoas em áreas endêmicas e o crescimento populacional foram significativamente associados à ocorrência da doença (Lindgren e Gustafson, 2001).

O termo "aumento da densidade" tem sido utilizado para definir um dos resultados do aquecimento global para as populações de carrapatos. O aumento da densidade é uma consequência esperada decorrente das variações sazonais expressas em invernos menos frios, mais curtos e da elevação da temperatura média anual, permitindo o melhor desenvolvimento das populações de carrapatos (Estrada-Peña e Venzal, 2007).

As mudanças climáticas também podem influenciar no risco de emergência das doenças transmitidas por carrapatos, pois alteram os padrões de uso e ocupação do solo pelas populações humanas (por exemplo, a agricultura, o turismo, etc).

Estes padrões oscilatórios da temperatura têm influenciado o comportamento humano a curto prazo, tais como a realização de piqueniques, pescarias, acampamentos, migração humana promovendo o contato mais próximo com as áreas naturais que são habitats dos vetores (Gray et al., 2009; Estrada-Peña et al., 2014a).

Uma vez que algumas destas condições são por sua vez influenciadas pela mudança climática, uma cadeia complexa de processos é desencadeada e faz com que outros fatores passem a ser mais importantes que as mudanças climáticas propriamente ditas para ocorrência de doenças (Estrada-Peña et al., 2014a).

Neste sentido, alguns autores sugerem que o clima teria uma influência secundária já que a fragmentação da paisagem e outros efeitos da ocupação humana têm a influência dominante na abundância e adequabilidade ambiental para ocupação do nicho por carrapatos (Estrada-Peña et al., 2012).

Um modelo de adequabilidade para distribuição de carrapatos *Ixodes ricinus* que foi construído na Espanha (Gray et al., 2009) mostrou que a fragmentação do habitat e da paisagem está relacionado à densidade de *I. ricinus*. Estes aspectos teriam estabelecido conectividades dos habitats do vetor com consequente sucesso de acessar novas áreas, novos hospedeiros e estabelecer melhores taxas de colonização, persistência e densidade. Assim, a estrutura espacial da paisagem e sua conectividade são fatores fundamentais para a compreensão do surgimento de populações de carrapatos (Estrada-Peña et al., 2014a).

A discussão acima fornece uma visão geral dos muitos fatores envolvidos na distribuição de populações de carrapatos. Mas o fato é que as tendências de mudanças climáticas estão certamente envolvidas na expansão ou retração da faixa histórica de distribuição de carrapatos e muitos estudos começam a surgir para confirmar isso (Dantas-Torres, 2015).

Tem-se discutido que os estudos de modelagem utilizando as condições climáticas futuras poderiam ser tendenciosos, sejam pelo uso de dados inadequados ou pela extrapolação da adequabilidade do habitat para cada espécie (Estrada-Peña et al., 2015).

Um sistema integrado que possibilite entender quais variáveis são preditoras dos modelos poderia auxiliar a melhorar o conhecimento sobre a ecologia e a distribuição de carrapatos. Nesse sentido a MNE tem sido muito utilizada para entendimento de como as mudanças do clima e do ambiente

poderão modificar a distribuição das espécies de interesse médico (Peterson, 2006; Peterson, 2011).

Outro fato já discutido por alguns autores está relacionado à adaptatividade de alguns espécies de carrapatos. Na Europa foi observado que o carrapato *I. ricinus* é extremamente flexível a oscilações climáticas e pode exibir atividade sazonal bastante diferente o que promoveria uma abrangência geográfica diferenciada e dinâmica (Gray et al., 2009).

No entanto, alguns ecólogos acreditam que a grande maioria das espécies não teria uma capacidade de adaptação às variações climáticas bruscas, como as que estão projetadas para as próximas décadas. Assim entendem que a conservação do nicho poderia reestringir áreas de adequabilidade climática e até mesmo levar a extinção algumas espécies mais sensíveis a estas variações do clima global (Crisp et al., 2009).

Muitos esforços têm sido despendidos para analisar a distribuição de carrapatos, e o que fica evidente é que os cenários de doença devem levar em conta a dinâmica de processos biológicos em vez de simplesmente a probabilidade de ocorrência de adequação climática para determinadas espécies de carrapatos (Estrada-Peña et al., 2015).

## 2. JUSTIFICATIVA

A FM assume importância relevante para saúde pública por sua gravidade, alta taxa de letalidade e conhecimento ainda incipiente da sua história natural.

O conhecimento dos aspectos epidemiológicos relacionados ao tempo, pessoa e lugar pode ser útil para o entendimento do comportamento da doença e utilizado pelo serviço de saúde nas estratégias de intervenção com vistas à prevenção da doença.

A identificação de preditores de evolução fatal por FM poderá contribuir na estratificação do risco de morrer e consequentemente para adoção do referenciamento de pacientes para unidades de terapia intensiva.

Alguns trabalhos indicam que a distribuição dos vetores está relacionada com fatores climáticos, o que reforça a necessidade de novos estudos em distintos ambientes para a compreensão dos padrões espaciais da ocorrência destes vetores.

A predição da distribuição potencial dos vetores e a análise da influência de fatores climáticos podem ser úteis para o entendimento do comportamento desta doença e subsidiar medidas de prevenção.

## 4. MÉTODOS

### 4.1 Dados epidemiológicos

Foram utilizadas as informações referentes aos casos notificados da febre maculosa ao Ministério da Saúde (MS) do Brasil no período de 2007 a 2015 no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). As informações foram produzidas por um instrumento de coleta de dados, denominado de Ficha de Investigação Epidemiológica (FIE) (Ministério da Saúde do Brasil, 2016a;b;c;d) (Anexo 10.1).

As bases de dados foram acessadas em 14 de março de 2016 e o processamento e seleção dos registros utilizados nas análises são apresentados na figura 7. A escolha da série temporal levou em consideração a disponibilidade dos registros (os registros de FM foram incorporados no SINAN a partir do ano de 2007) e da estabilidade da informação (a notificação têm 60 dias para fechamento/conclusão no SINAN). Assim, casos notificados em até 31 de dezembro de 2015 já estavam concluídos na data de acesso da base de dados.

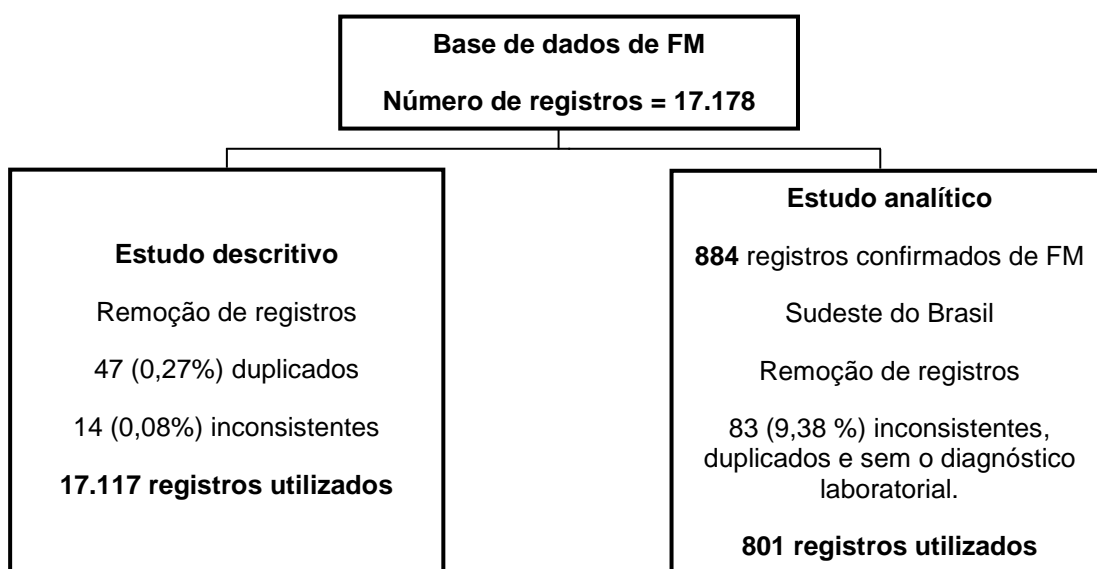


Figura 7. Obtenção e processamento dos registros utilizados nas análises epidemiológicas.

## 4.2 Dados da distribuição dos carrapatos

As informações de *Amblyomma cajennense* s.s. e *Amblyomma sculptum* foram obtidas a partir da literatura recente que reavaliou o status taxonômico desses registros (Nava et al., 2014; Martins et al., 2016) (Apêndice 9.3).

## 4.3 Estudo epidemiológico descritivo

Foi realizada uma análise epidemiológica descritiva (tempo, pessoa e lugar) dos registros notificados ao SINAN no Brasil no período de 2007 a 2015 (Ministério da Saúde do Brasil, 2016a;b;c;d). Após a remoção de registros duplicados e inconsistentes foram analisados os dados demográficos, clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. Foram considerados registros inconsistentes os que não atendiam a definição de caso proposta pelo Ministério da Saúde (Ministério da Saúde do Brasil, 2016a).

As variáveis foram analisadas de acordo com a seguinte classificação: Dados gerais do paciente (Unidade Federada (UF) da notificação e zona de residência), dados individuais (idade, sexo, raça/cor, escolaridade, ocupação), dados clínicos (principais sinais e sintomas), epidemiológicos (relacionados a exposições de risco), tratamento (se ocorreu internação e datas de internação e alta hospitalar), dados laboratoriais específicos (se ocorreu diagnóstico laboratorial, datas de coleta e tipos de exame específicos) e dados de conclusão (classificação final, critério de confirmação ou descarte, local e características do provável local da infecção).

Para a análise da incidência (proporção de novos casos em uma determinada população e em um determinado intervalo de tempo), foi utilizado o número absoluto de casos confirmados e dados das estimativas populacionais obtidos dos censos demográficos calculados por 100.000 habitantes (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2016).

A taxa de letalidade (relação entre o número de óbitos pelo agravo e o número de pessoas que foram acometidas pela doença) foi calculada a partir

do número absoluto de óbitos pelo número de casos confirmados do período estudado (Barros-Silva et al., 2014a).

A completude das informações foi mensurada pela proporção de registros ignorados ou em branco em relação ao total de casos e as oportunidades, calculadas em números de dias entre uma variável e outra (Barros-Silva et al., 2014a) e calculadas as médias e medianas.

Foram utilizados os softwares, TabWin 32 versão 3.6b <http://datasus.saude.gov.br/download-do-tabwin> para tabulação de dados, Microsoft Office Excel 2010 para produção de planilhas e gráficos, e Q Gis [www.qgis.org](http://www.qgis.org) para elaboração de mapas (Barros-Silva et al., 2014a).

#### **4.4 Estudo epidemiológico analítico**

Foi realizado um estudo analítico do tipo *caso-controle* para avaliar preditores de evolução fatal da febre maculosa na região Sudeste do Brasil. Como fonte de dados foram utilizadas as informações notificadas no SINAN, nos Estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais e Espírito Santo entre os anos de 2007 a 2015. Estas Unidades Federadas foram selecionadas por concentrar a quase totalidade dos óbitos por FM no Brasil.

As variáveis demográficas, epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e as referentes à hospitalização e ao tratamento foram avaliadas como preditoras de óbito (Willemann e Oliveira, 2014).

O estudo considerou como “caso”, toda notificação com confirmação laboratorial para febre maculosa que tenha evoluído para óbito, e como “controle”, todo caso notificado com confirmação laboratorial que tenha evoluído para cura. Foram removidos do estudo registros duplicados e inconsistentes (que não atendiam a definição de caso confirmado proposta pelo Ministério da Saúde) (Ministério da Saúde do Brasil, 2016a).

Foi calculada a *Odds Ratio* (OR) pela estatística bivariada, com um nível de significância estatística de 5% ( $p \leq 0,05$ ), e com um intervalo de confiança de 95%. As análises estatísticas para as variáveis contínuas foram realizadas pelo Teste Kruskal-Wallis e apenas as variáveis que demonstraram

uma significativa associação estatística foram apresentadas. As análises foram realizadas utilizando o software EpiInfo versão 3.5.4 <https://www.cdc.gov/epiinfo/index.html> (Willemann e Oliveira, 2014).

#### **4.5 Análise da distribuição potencial, atual e futura de carrapatos**

Os modelos de distribuição potencial foram produzidos por meio do algoritmo Maxent <https://www.cs.princeton.edu/~schapire/maxent/> versão 3.2.1 (Phillips et al., 2005; Phillips e Dudík 2008a; Phillips e Dudík 2008b; Elith et al., 2011). Para caracterizar as condições ambientais em toda a região do estudo, utilizamos sete variáveis climáticas que consideramos cruciais para a biologia das espécies que foram avaliadas quanto a sua colinearidade por uma análise de componente principal (PCA) no software NicheA <http://nichea.sourceforge.net/index.html> versão 3.0 (Qiao et al., 2016).

Os modelos seguiram a estrutura BAM, que considera a área de movimento (M) disponível para a espécie (Barve et al., 2011). E calibrações prévias foram feitas utilizando o critério de informação Akaike corrigido para o tamanho da amostra (AICc; Warren e Seifert, 2011) onde avaliamos se as previsões foram estatisticamente significativas utilizando a métrica parcial ROC (Peterson, 2008).

Para os modelos finais, selecionamos os valores logísticos como saída final e 25 repetições bootstrap usando de forma aleatória 20% de pontos de teste durante a calibração do modelo para capturar a variabilidade (Elith et al., 2011).

Foi utilizado um cenário de emissões de gases de efeito estufa proposto pelo IPCC (IPCC, 2007; Moss et al., 2008). E os modelos foram projetados utilizando o cenário RCP 8.5 para 2050 (média para 2041-2060) e 2070 (média para 2061-2080).

Foram explorados dois modelos climáticos, CCSM4 e HadGEM2-AO, disponíveis no repositório WorldClim, [worldclim.org](http://worldclim.org) (Hijmans et al., 2005).

A média de repetições foi selecionada como modelo final e convertida em modelos binários para gerar os mapas de adequabilidade. O limiar para



construir os mapas binários foi o valor logístico mínimo de 95% de todos os registros durante a calibração do modelo. Os modelos finais foram então projetados para futuras condições climáticas (Anderson, 2013; Owens et al., 2013; Merow et al., 2013; Escobar et al., 2015).

#### 4.6 Fluxogramas metodológicos simplificados dos capítulos das pesquisas.

##### Capítulo 1 - Atualizar o perfil epidemiológico da FM



Figura 8. Fluxograma metodológico do primeiro capítulo

## Capítulo 2 - Preditores de evolução fatal por febre maculosa no Brasil

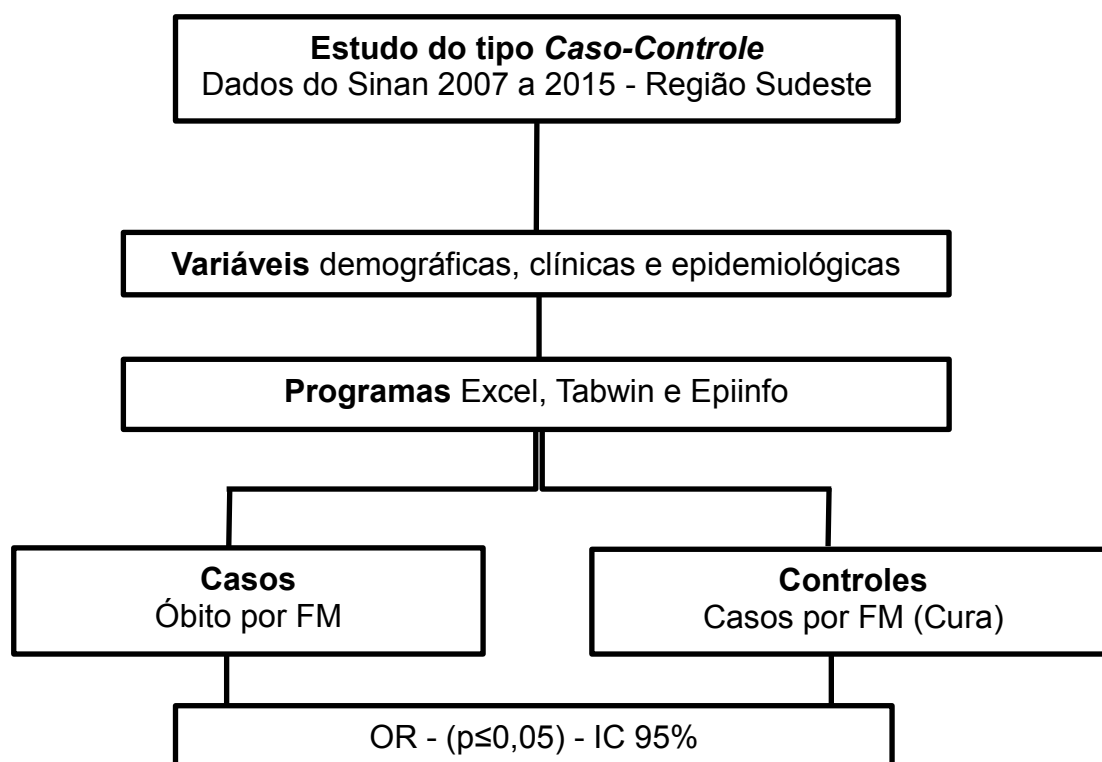


Figura 9. Fluxograma metodológico do segundo capítulo

**Capítulo 3** - Analisar a distribuição geográfica atual e futura de carrapatos do Complexo *Amblyomma cajennense* no Brasil, sob influência das mudanças climáticas.

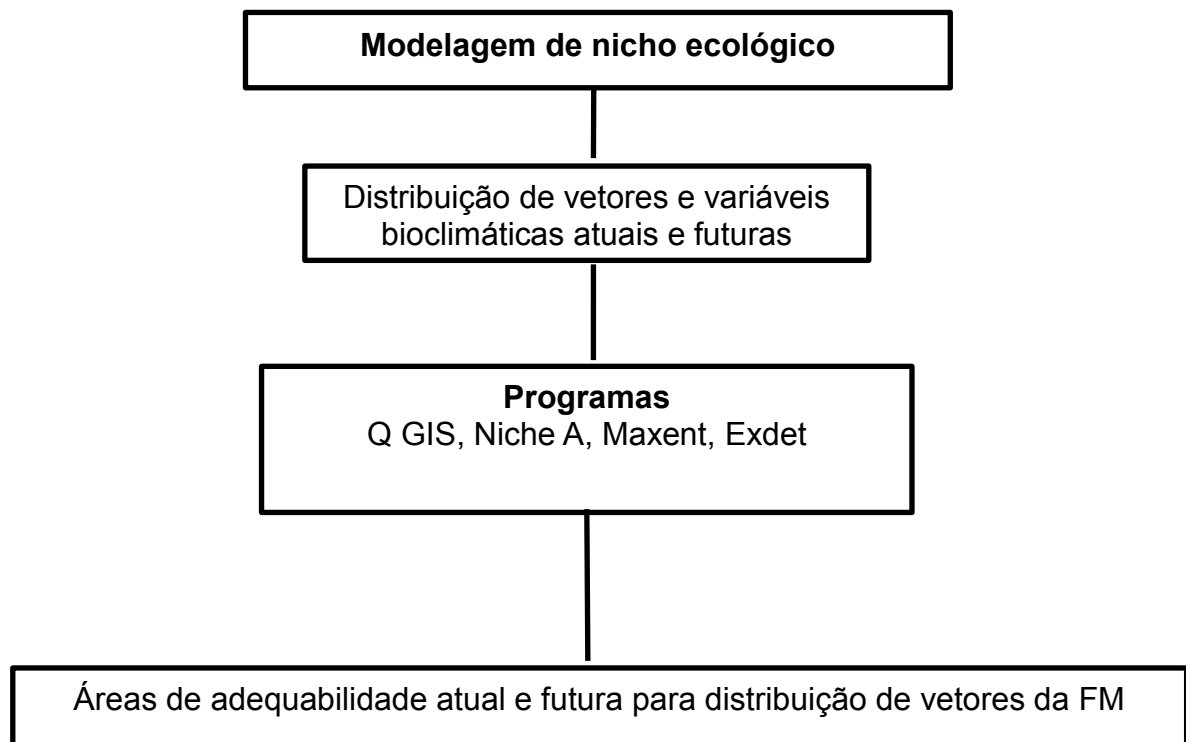


Figura 10. Fluxograma metodológico do terceiro capítulo

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Capítulo 1

#### **Uma atualização da situação epidemiológica da febre maculosa no Brasil**

Stefan Vilges de Oliveira <sup>1,2,3</sup>, Jessica Noronha Guimarães <sup>1</sup>, Guilherme Carneiro Reckziegel <sup>1</sup>, Bidiah Mariano da Costa Neves <sup>4</sup>, Keline Medeiros de Araújo Vilges <sup>2</sup>, Lidsy Ximenes Fonseca<sup>1</sup>, Fernanda Voietta Pinna<sup>1</sup>, Simone Valéria Costa Pereira<sup>1</sup>, Eduardo Pacheco de Caldas <sup>1</sup>, Gilberto Salles Gazeta <sup>3</sup>, Rodrigo Gurgel-Gonçalves <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil. Brasília, Brasil. <sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília. Brasília, Brasil. <sup>3</sup> Laboratório de Referência Nacional em Vetores das Riquetsioses da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil. <sup>4</sup> Programa de doenças infecciosas e parasitárias da Medicina Veterinária da Universidade de Brasília. Brasília, Brasil. <sup>5</sup> Laboratório de Parasitologia Médica e Biologia de Vetores da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

## **Resumo**

**Introdução:** A febre maculosa é uma riquetsiose transmitida por carrapato. No Brasil, é doença de notificação obrigatória ao Sistema Único de Saúde. Desde 2007, os casos de febre maculosa foram integrados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação, e as análises epidemiológicas fazem parte da rotina dos programas de vigilância epidemiológica. **Métodos:** Este estudo descritivo atualiza informações epidemiológicas de casos de febre maculosa registrados no Brasil entre 2007 e 2015. **Resultados:** No Brasil, 17.117 casos suspeitos da doença foram notificados e 1.245 foram confirmados em 12 Estados, principalmente em São Paulo (550, 44,2%) e Santa Catarina (276, 22,2%). Nenhuma informação geográfica foi registrada para 132 casos (10,6%). A maioria das pessoas infectadas era do sexo masculino (70,9%), principalmente em áreas rurais (539, 43,3%), que teve contato com carrapatos (72,7%). Um número maior de casos suspeitos foi registrado entre 2011 e 2015, mas o número de casos confirmados e a incidência foram relativamente baixos. Além disso, 411 óbitos foram registrados entre 2007 e 2015, principalmente na região sudeste do país, onde a taxa de letalidade foi de 55%. Também foi observada a falta de preenchimento adequado de campos importantes dos formulários de notificação. **Conclusões:** Os resultados mostram a expansão de casos suspeitos de febre maculosa e as altas taxas de letalidade, que podem estar relacionadas às dificuldades de diagnóstico e falta de tratamento imediato. Esses fatores podem ser as principais limitações do sistema de vigilância epidemiológica e assistência médica, portanto, melhorias no processo de notificação e investigação são cruciais para reduzir a morbidade e mortalidade por febre maculosa no Brasil.

**Palavras-chave:** Riquetsioses; Epidemiologia; Sistema de informação; Doença transmitida por carrapato.

## Introdução

A febre maculosa (FM) é uma doença resultante da infecção por bactérias gram-negativas, intracelulares obrigatórias do gênero *Rickettsia*. O principal agente da FM no Brasil é a *Rickettsia rickettsii*. No entanto, outras espécies de riquetsias associadas ou não a casos clínicos foram registradas em várias regiões do país (Spolidorio et al., 2010; Silva et al., 2011). Carrapatos do gênero *Amblyomma* – como *A. sculptum*, *A. aureolatum* e *A. ovale* – são os principais vetores e seus hospedeiros são inespecíficos (geralmente cavalos, capivaras e cães), podendo, eles também parasitar humanos (Szabó et al., 2013; Nava et al., 2014). A FM causada por *Rickettsia rickettsii* é considerada a riquetsiose mais letal, e o exantema maculopapular é um sinal clínico característico desta infecção, que normalmente aparece no quinto dia da doença (Angerami et al., 2012). No entanto, não está presente em todos os casos. A ausência de exantema interfere no diagnóstico diferencial e a FM por *R. rickettsii* pode ser confundida com outras doenças, incluindo leptospirose, dengue, erliquiose, doenças exantemáticas virais, outras riquetsioses relacionadas ao grupo tifo, etc. (Del Fiol et al., 2010; Angerami et al., 2012). Além disso, *Rickettsia* sp Mata Atlântica está presente em várias regiões do Brasil, causando uma febre maculosa mais branda e com sinais clínicos característicos (escara de inoculação e linfadenopatia) (Spolidorio et al., 2010; Silva et al., 2011).

A FM tem sido observada no Brasil desde 1929, mas só em 2001 foi incluída na lista de Doenças de Notificação Compulsória (DNC) do Ministério da Saúde (MS) (Piza, 1932; Ministério da Saúde 2016b). Desde 2014, tornou-se uma doença de notificação compulsória e imediata. Consequentemente, os profissionais de saúde são responsáveis por notificar casos suspeitos e/ou confirmados para o Município, Estado e Governo Federal dentro de 24 horas. Os casos de FM são registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), e a Vigilância epidemiológica tem como objetivo coletar, reunir e disseminar dados da doença (Ministério da Saúde do Brasil, 2016a;b;c;d). Atualmente, a FM é considerada uma doença emergente no

Brasil devido ao aumento de casos diagnosticados e expansão das áreas de ocorrência. No entanto, ainda é pouco conhecida por profissionais de saúde e pelo público em geral (Parola et al., 2013).

Para confirmação de casos de FM são considerados os aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. O histórico epidemiológico dos casos suspeitos auxilia no diagnóstico clínico que é sustentado pelo diagnóstico laboratorial (Ministério da Saúde do Brasil, 2016a;b;c;d). Estudos epidemiológicos são necessários para avaliar o comportamento da doença no espaço e no tempo, e podem ajudar os programas de vigilância epidemiológica no Brasil (Labruna, 2009). Neste sentido, este estudo atualiza informações epidemiológicas dos casos de FM registrados no Brasil entre 2007 e 2015.

## **Métodos**

Foi realizado um estudo epidemiológico descritivo a partir de registros nas bases de dados de casos de FM notificados a partir de Formulários de Notificação e Investigação (FNI) disponíveis no SINAN, entre 2007 e 2015. A base de dados foi acessada em 14 de março de 2016. Registros duplicados ou inconsistentes (que não atendem a definição de caso proposta pelo MS) foram excluídos da análise.

Foram considerados suspeitos os casos em que o indivíduo apresentou febre, cefaleia, mialgia e/ou histórico de picadas de carrapato, e/ou contato com animais domésticos e/ou selvagens, e/ou tenha frequentado áreas conhecidas de transmissão de FM nos últimos 15 dias, e/ou apresentado exantema maculopapular ou manifestações hemorrágicas (Ministério da Saúde do Brasil, 2016a;b;c;d). Casos foram confirmados quando atendiam a definição de caso suspeito e quando a infecção por riquétsia do grupo de febre maculosa foi confirmada (Ministério da Saúde do Brasil, 2016a;b;c;d).

O método de diagnóstico laboratorial recomendado para confirmação de casos da FM pelo MS consiste em evidência sorológica de um aumento de quatro vezes nos títulos de anticorpos, IgG reativos com o antígeno do grupo



*Rickettsia rickettsii*, pelo ensaio de imunofluorescência indireta (IFI) entre pares de amostras de soro (uma coletada na primeira semana de doença e uma segunda 2-4 semanas mais tarde). Outros métodos aplicados para confirmação dos casos são: i) detecção de DNA do grupo *R. rickettsii* ou outro do grupo FM numa amostra clínica a partir de amplificação de um alvo específico por PCR, ii) demonstração do antígeno GFM em uma biópsia e amostras de autópsia por imuno-histoquímica, iii) isolamento de *R. rickettsii* ou outra do grupo FM numa amostra clínica ou em cultura de células (Ministério da Saúde do Brasil, 2016a;b;c;d).

Foram analisadas as variáveis associadas aos casos confirmados de acordo com a seguinte classificação (Ministério da Saúde, 2016c):

- Dados gerais da origem dos pacientes – região do Brasil, Unidade Federada (UF) da notificação e município de infecção.
- Dados individuais – idade, sexo e etnia.
- Dados clínicos – principais sinais e sintomas.
- Dados epidemiológicos – relacionado especificamente as exposições de risco.
- Tratamento – se houve hospitalização, datas de admissão e alta.
- Dados laboratoriais específicos – se foram realizados exames laboratoriais.
- Dados conclusivos – evolução dos casos, critério de confirmação ou descarte, localização e características do local provável de infecção.

As taxas anuais de incidência foram calculadas empregando a população total por ano estudado, obtidas a partir do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2016). O número absoluto de óbitos e de casos confirmados de FM foi utilizado para calcular a taxa de letalidade anual. A média da taxa de incidência da FM foi calculada para municípios e Estados (casos/100.000 habitantes por ano).

A proporção entre os registros ausentes/em branco e o total de formulários preenchidos foi realizada para as variáveis observadas para

avaliar a qualidade do preenchimento dos formulários. Baseado nos critérios de inclusão de casos confirmados, envolvendo variáveis obrigatórias (data de notificação, início de investigação, primeiros sintomas e fechamento de caso), variáveis essenciais (data de internação e desenvolvimento do caso) e variáveis condicionais (data de hospitalização, de alta e óbito).

Foram utilizados os parâmetros do SINAN para avaliar a qualidade dos dados: excelente > 90%, regular = 70-89% e ruim < 70% dos formulários preenchidos. A oportunidade foi calculada usando a diferença de dias entre os intervalos e as seguintes datas: notificação e investigação, notificação e encerramento, os primeiros sintomas e a hospitalização, os primeiros sintomas e a alta, os primeiros sintomas e o óbito.

O software TabWin 32 versão 3.6 (Departamento de Informática do SUS, 2016) foi usado para tabulação dos dados, o Microsoft Office Excel 2010 para tabelas e gráficos, e o TerraView versão 3.2.0.1 para mapas (TerraView, 2010). Os dados secundários, de domínio público, foram utilizados em conformidade com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e não foram utilizadas informações que possam identificar nomes de indivíduos registrados no sistema de informação (Ministério da Saúde do Brasil, 2012).

## **Resultados**

Entre 2007 e 2015, foram notificados 17.117 casos suspeitos de FM e 1.245 foram confirmados em 12 estados: São Paulo (n=550, 44,2%), Santa Catarina (n=276, 22,2%), Minas Gerais (n = 104, 8,5%), Rio de Janeiro (n = 90, 7,2%), Espírito Santo (n = 32, 2,5%), Paraná (n = 25, 2,0%), Ceará (n = 11, 0,9%), Rio Grande do Sul (n = 9, 0,7%), Goiás (n = 7, 0,5%), Bahia (n = 4, 0,3%), Mato Grosso do Sul (n = 4, 0,3%) e Rondônia (n = 1, 0,1 %). Nenhuma informação geográfica foi registrada para 132 casos de FM (10,6%). Entre 2007 e 2009, o número de casos notificados diminuiu, mas nos anos seguintes, houve um aumento no número de notificações (Figura 1).

As taxas de incidência mais elevadas foram observadas nos estados de Santa Catarina (0,48/100.000 habitantes) e São Paulo (0,14/100.000 habitantes). Maiores incidências foram observadas nos municípios de Rodeio, Corupá e Luiz Alves (14,3, 13,9 e 13,8, respectivamente) ambos no estado de Santa Catarina (Figura 2). A maioria das pessoas infectadas era do sexo masculino, branco, entre 20 e 64 anos de idade, de áreas rurais e que tiveram contato com carrapatos (Tabela 1). Os óbitos foram mais frequentes em homens (79,1%) do que nas mulheres (Tabela 1). As mulheres apresentaram o domicílio como o principal local de infecção (210/321, 65,4%), enquanto os homens provavelmente adquiriram a infecção durante atividades de lazer (239/779, 30,6%).

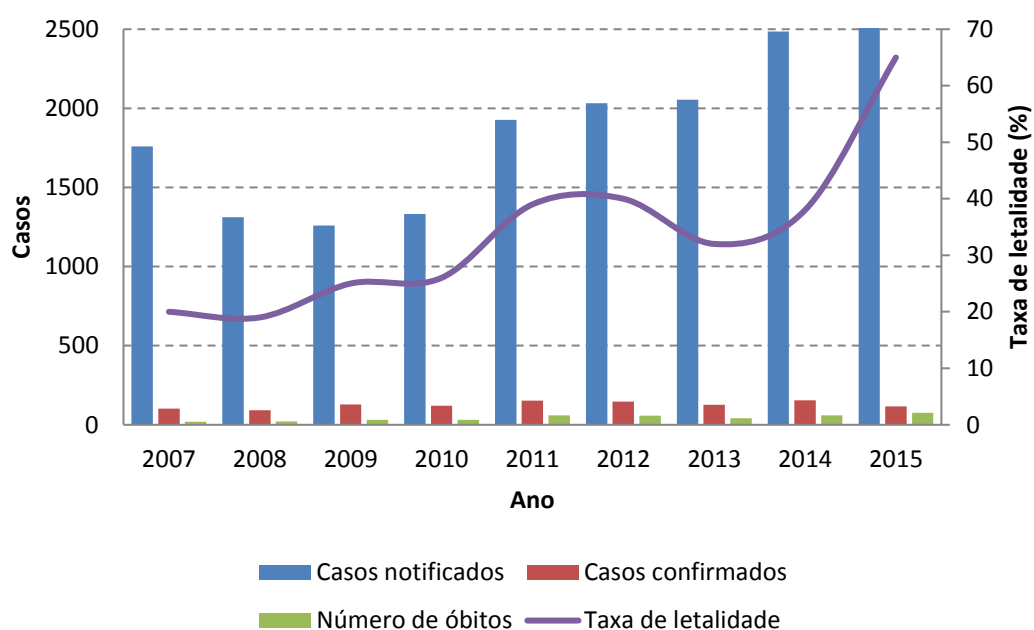


Figura 11 = Figura 1 do capítulo 1. Número absoluto de casos relatados e óbitos de febre maculosa e taxa de letalidade anual entre 2007 a 2015 no Brasil.

A maioria dos pacientes de FM tinha visitado ambientes como florestas, rios e cachoeiras (66,7%) e foram expostos a carrapatos (72,7%). Outros animais como capivaras (15,6%), cães e gatos (42,4%), bovinos (17,2%) e cavalos (17,4%) também foram relatados nas formas de investigação dos casos confirmados. Observou-se uma taxa de incidência mais elevada entre setembro e novembro (41%). Um total de 207 casos de FM (16,6%) foi registrado em outubro. Um total de 411 óbitos foi registrado, resultando em uma taxa média de letalidade de 33%. A região Sudeste apresentou a maior taxa de letalidade (55%). Um aumento de 57,9% de mortes foi observado nos últimos anos (Figura 1). Entre os casos confirmados, 760 (61%) foram hospitalizados, dos quais 391 morreram, representando uma taxa de letalidade de 51,4% (Tabela 1). Os critérios laboratoriais foram os mais utilizados no período de estudo para o fechamento de casos (n = 1.223, 90,2%), em seguida, critérios clínico e epidemiológico 103 (8,2%). Os principais sinais e sintomas de FM relatados foram febre, cefaleia, mialgia, prostração e náuseas/vômitos, que teve uma distribuição diferente entre as regiões brasileiras (Figura 3).

Embora a maioria das informações estivesse disponível nos formulários de notificação, a data de alta e a data do óbito foram os campos menos respondidos (Tabela 2). A data de hospitalização e evolução de casos tiveram maior preenchimento e foram classificados como excelentes.

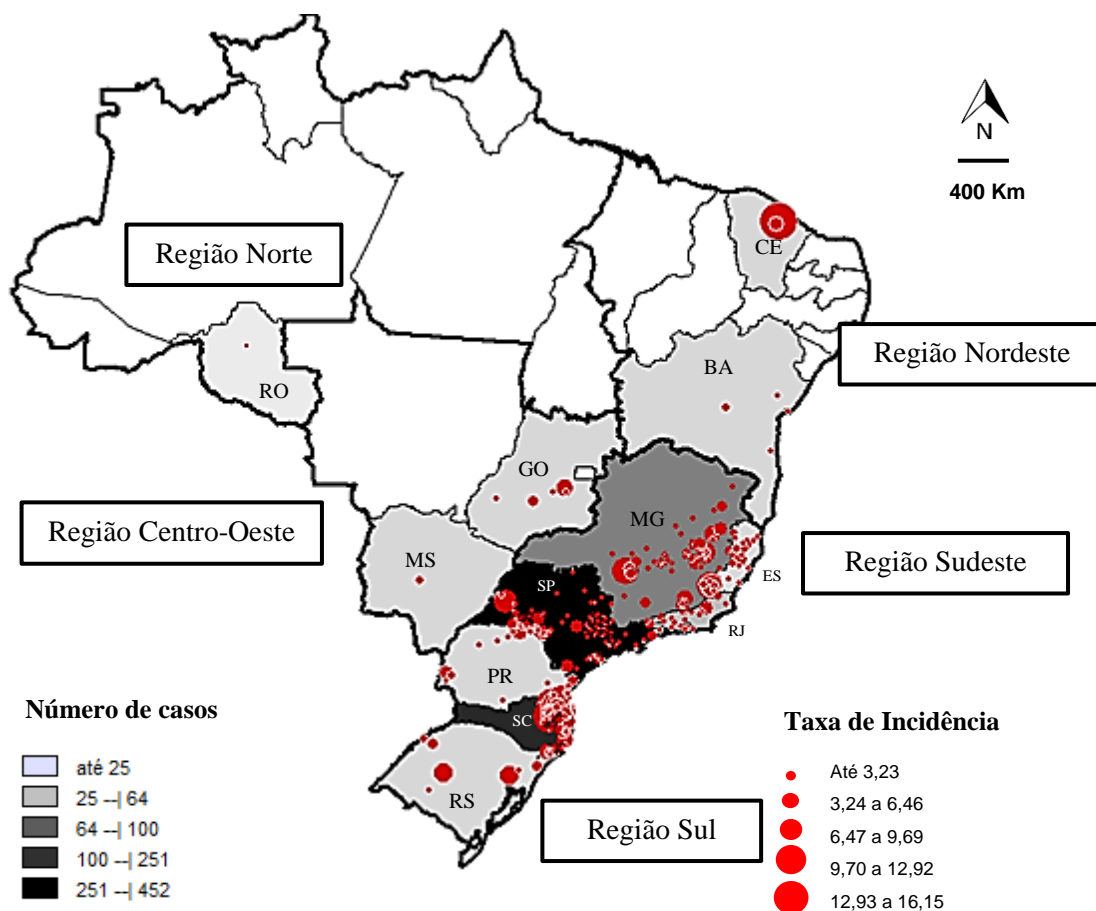


Figura 12 = Figura 2 do capítulo 1. Distribuição geográfica de casos confirmados de febre maculosa por unidade federativa (UF) e taxa de incidência média em municípios afetados entre 2007 e 2015.

Tabela 1. Capítulo 1. Número absoluto e percentual de casos e óbitos confirmados da febre maculosa, segundo variáveis individuais demográficas, epidemiológicas e de hospitalização entre 2007 e 2015 no Brasil.

	Casos		Óbitos	
	N	%	N	%
<b>Gênero</b>				
<i>Masculino</i>				
< 1 ano	4	0,45	2	0,61
1-4 anos	20	2,26	8	2,46
5-9 anos	49	5,54	15	4,61
10-14 anos	46	5,20	18	5,53
15-19 anos	56	6,34	22	6,76
20-49 anos	445	50,39	151	46,46
50-64 anos	209	23,66	82	25,23
65-79 anos	53	6	27	8,30
> 80 anos	1	0,11	0	0
<i>Feminino</i>				
< 1 ano	5	1,38	1	1,16
1-4 anos	27	7,45	6	6,97
5-9 anos	27	7,45	10	11,62
10-14 anos	31	8,56	12	13,95
15-19 anos	20	5,52	5	5,81
20-49 anos	183	50,55	37	43,02
50-64 anos	53	14,64	12	13,95
65-79 anos	15	4,14	3	3,48
> 80 anos	1	0,27	0	0

Continua>

Continuação da Tabela 1. Capítulo 1. Número absoluto e percentual dos casos e óbitos confirmados da febre maculosa, segundo variáveis individuais demográficas, epidemiológicas e da hospitalização entre 2007 e 2015 no Brasil.

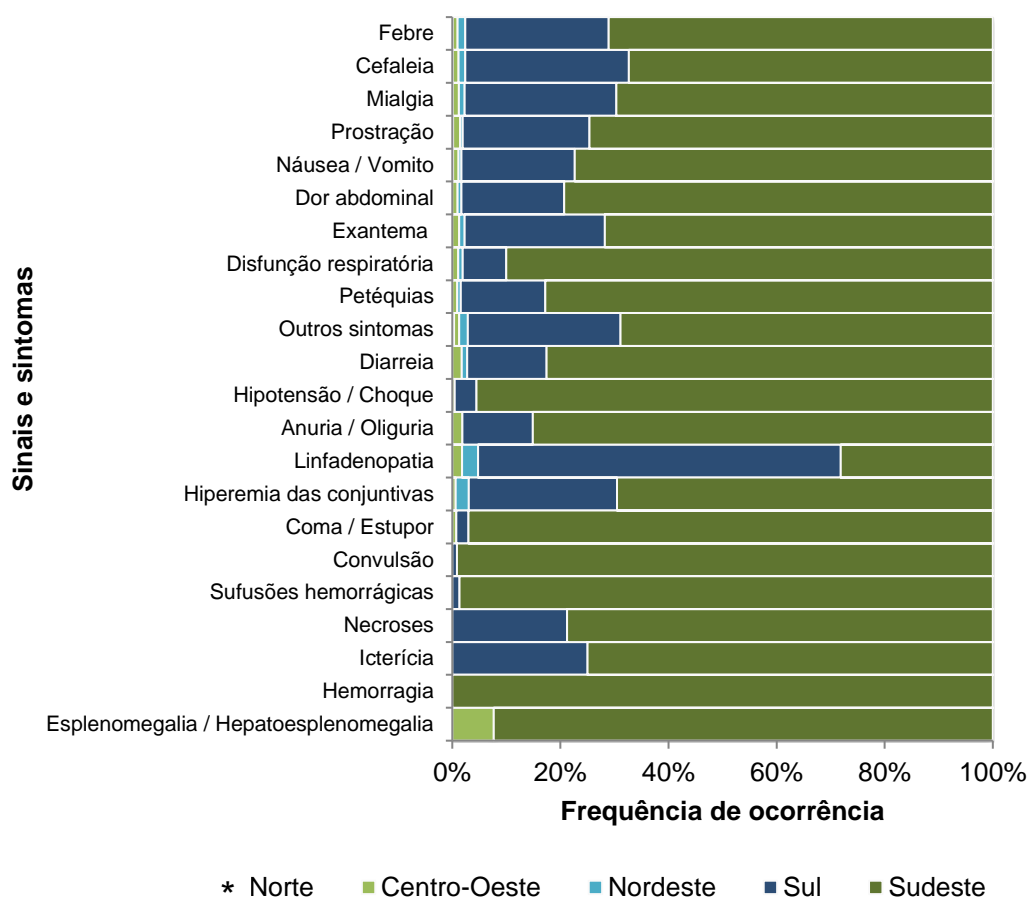
<b>Grupo étnico</b>				
Branco	816	65,54	220	53,53
Negro	56	4,5	32	7,79
Amarelo	7	0,56	0	0
Pardo	215	17,27	90	21,9
Indígena	4	0,32	1	0,24
Ausente/em branco	147	11,81	68	16,55
<b>Área provável da infecção</b>				
Rural	539	43,29	146	35,52
Urbana	407	32,69	139	33,82
Periurbana	173	13,90	70	17,03
Ausente/em branco	126	10,12	56	13,63
<b>Transmissão relacionada ao trabalho</b>				
Sim	213	17,11	63	15,33
Não	860	69,08	264	64,23
Ausente/em branco	182	14,62	84	20,44

Continua>

Continuação da Tabela 1. Capítulo 1. Número absoluto e percentual dos casos e óbitos confirmados da febre maculosa, segundo variáveis individuais demográficas, epidemiológicas e da hospitalização entre 2007 e 2015 no Brasil.

<b>Exposição a</b>				
<b>locais de risco</b>				
Sim	831	66,75	254	61,80
Não	255	20,48	64	15,57
Ausente/em branco	159	12,77	93	22,63
<b>Hospitalização</b>				
Norte	9	0,72	1	0,24
Nordeste	1	0,08	0	0
Sudeste	615	49,39	336	81,75
Sul	37	2,97	4	0,97
Centro-Oeste	6	0,48	1	0,24
Ausente/em branco	92	7,38	49	11,92





\*Na região Norte apenas um caso foi relatado que apresentou os seguintes sintomas: náuseas/vômitos, prostração, mialgia, febre e dor de cabeça.

Figura 13 = Figura 3 do capítulo 1. Principais sinais e sintomas de febre maculosa relatados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação, por região brasileira, entre 2007 e 2015.

Tabela 2. Capítulo 1. Completitude das principais variáveis e a oportunidade dos registros de notificação para febre maculosa entre 2007 e 2015 no Brasil.

<b>Variável</b>	<b>Completitude do campo</b>	
	<b>N</b>	<b>(%)</b>
Data da notificação	1245	100
Primeiros sintomas	1245	100
Início da investigação	1245	100
Hospitalização	1238	99,43
Admissão	750	60,24
Alta	368	29,55
Evolução do caso	1197	96,14
Óbito*	424	34,05
Encerramento	1245	100
<b>Oportunidade – notificação</b>	<b>Média (dias)</b>	<b>Mediana (dias)</b>
Data de investigação	16,57	6
Data de encerramento	53,36	40
<b>Oportunidade – registro dos primeiros sintomas</b>	<b>Média (dias)</b>	<b>Mediana (dias)</b>
Data de admissão	7,02	4
Data de alta	16,38	8
Óbito*	12,02	6

\*Óbitos causados por febre maculosa

## Discussão

Um aumento no número de casos suspeitos de FM foi observado entre 2007 e 2015, no entanto, o número de casos confirmados apresentou baixa variação. As altas taxas de letalidade foram registradas no sudeste do Brasil.

As regiões sul e sudeste tiveram as taxas de incidência mais elevadas, com a maioria dos casos sendo relatados em São Paulo e Santa Catarina, corroborando com os achados de Barros-Silva et al. (2014a). Além disso, o presente estudo mostra os primeiros casos de FM nos estados de Mato Grosso do Sul e Rondônia, onde espécies de *Rickettsia* já haviam sido detectadas em carrapatos (Labruna et al., 2005; de Almeida et al., 2013). Estes resultados mostram uma expansão da FM no Brasil.

A incorporação de técnicas de diagnóstico molecular pelo MS em 2011 tem possibilitado a identificação de um maior número de óbitos atribuídos à FM no Brasil, o que poderia explicar as altas taxas de letalidade registradas no presente estudo (Ministério da Saúde do Brasil, 2016a;b;c;d). Tais técnicas permitiram a identificação de casos suspeitos que evoluíram para óbito (sem diagnóstico clínico) utilizando uma única amostra biológica e possibilitando a confirmação laboratorial do caso.

O presente trabalho também incluiu os primeiros registros de óbitos no sul do Brasil, no Estado do Paraná, em áreas de transição com o estado de São Paulo, o que chama a atenção para a possível ocorrência de *Rickettsia rickettsii* (espécie mais virulenta) em novas áreas do país. Esta situação compreende uma ameaça para a saúde pública e destaca a necessidade de uma investigação das cepas que ocorrem nessas regiões. O aumento do número de notificações é resultado dos esforços promovidos pelo Sistema Único de Saúde, que está desenvolvendo processos de formação contínua e atividades educacionais que visam à estruturação de uma rede de vigilância da febre maculosa e outras riquetsioses no país (Oliveira et al., 2015).

Nos Estados Unidos da América, uma rede de vigilância em saúde (TickNET) promove investigação, educação e prevenção de doenças transmitidas por carrapatos. No entanto, a notificação de casos não é obrigatória. Naquele país, os casos são relatados em uma categoria chamada *spotted fever rickettsiosis* (Mead et al., 2015; Centers for Disease Control and Prevention, 2016). Desde 1930, os países das Américas, como Colômbia e México, começaram a registrar casos localizados e esporádicos de riquetsioses como *fiebre de Tobia* e *fiebre manchada*, respectivamente (Díaz

et al., 2010). No entanto, esses registros são recolhidos por centros de pesquisa e a informação é restrita.

O presente estudo demonstrou que a maioria das vítimas confirmadas era do sexo masculino, o que está de acordo com os relatórios internacionais de outros países e regiões (European Centre for Disease Prevention and Control, 2013; Centers for Disease Control and Prevention, 2016). No Brasil, os homens foram infectados em atividades de lazer, enquanto as mulheres foram infectadas nas tarefas domésticas (Angerami et al., 2006). O grupo étnico mais afetado no Brasil foi de pessoas brancas, especialmente nas regiões sul e sudeste. No entanto, exantema não é facilmente visto em pele negra e isso pode estar dificultando o diagnóstico clínico de casos FM neste grupo étnico (Favacho et al., 2011).

A maior incidência foi observada em áreas rurais em indivíduos que visitam áreas florestais, rios e cachoeiras. Souza et al., (2015) relataram uma alta incidência de FM em áreas urbanas em São Paulo. O mesmo estudo também sugeriu que a transmissão de FM está relacionada com a existência de um ambiente de pasto sujo, onde carrapatos *A. sculptum* e capivaras estão presentes. Embora os achados de Souza et al., (2015) indiquem que não há relação entre FM e atividades de trabalho, há um registro de surto mencionando casos de FM em um abrigo de animais, o que sugere um risco de exposição ocupacional (Rozental et al., 2015). Tal situação chama a atenção para a necessidade de práticas de biosegurança para os profissionais envolvidos em atividades que possam representar riscos para riquetsioses (Barros-Silva et al., 2014b).

O contato com carrapatos foi registrado em 72% das fichas de investigação. O carrapato *Amblyomma cajennense* (sensu lato) tem uma ampla distribuição no Brasil (Nava et al., 2014). Szabó et al., (2013) destaca que, embora o carrapato *Rhipicephalus sanguineus* esteja presente em todo o Brasil, a sua participação em surtos epidêmicos não foi definitivamente comprovada. A maioria dos casos de FM foi registrada em outubro, quando uma maior densidade de vetores (ninfas de carrapato) é registrada, a qual pode estar associada com a transmissão aos seres humanos (Lemos et

al.,1997). No entanto, variações climáticas devem ser examinadas prontamente nos municípios e ecoregiões brasileiras.

A maioria dos casos confirmados necessitou de hospitalização. A região sudeste apresentou mais registros de casos e de óbitos. A *R. rickettsii* tem potencial para o desenvolvimento de formas graves da doença manifestando-se de forma sistêmica, podendo apresentar insuficiência respiratória, oligúria, manifestações hemorrágicas, alterações neurológicas e choque. Altas taxas de casos fatais podem ser associadas com (Angerami et al., 2006):

- Uma baixa suspeita por profissionais de saúde.
- A falta de conhecimento das características clínicas da doença, que é muitas vezes confundida com outras infecções que têm sintomas semelhantes, como dengue e leptospirose.
- Aspectos ecoepidemiológicos associados com o risco de infecção.
- Fatores de risco para exposição ao vetor nas áreas de transmissão da doença.

No sul do Brasil, a doença é menos grave e a maioria dos casos não necessita de hospitalização. Este fato pode ser associado com as infecções causadas por *Rickettsia* sp. cepa Mata Atlântica que leva a uma evolução benigna (Angerami et al., 2009). No entanto, no norte do Paraná, os casos fatais da doença provocada por *R. rickettsii* foram observados (Ministério da Saúde do Brasil, 2016a;b;c;d).

Os testes laboratoriais foram utilizados para a confirmação da maioria dos casos. O mais comumente utilizado é o sorológico que verifica IgG sem verificar especificamente as espécies do agente etiológico, que é uma das limitações atuais do diagnóstico laboratorial no Brasil. De acordo com Labruna et al., (2009), existem diferentes espécies de *Rickettsia* do grupo da febre maculosa no Brasil (*Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia* sp. cepa Mata Atlântica, *R. parkeri*, *R. felis*, *R. rhipicephali*, *R. bellii*, *R. typhi*, *R. amblyommii*, *R. andeane* e *R. monteiroi*), muitas destas com patogenicidade desconhecida.

Os sinais clínicos mais frequentes foram febre, dor de cabeça e mialgia. A presença do exantema, um sinal importante da doença, foi registrado em menos de 40% dos casos confirmados. É necessário avaliar os procedimentos atuais e considerar as particularidades regionais, buscando, assim, identificar sinais, sintomas e características epidemiológicas que podem estar relacionados com as espécies de *Rickettsia*. A FM causada por *R. rickettsii* evolui rapidamente e sem as intervenções médicas corretas e a tempo, casos podem evoluir para as formas clínicas mais graves, com presença de icterícia, convulsões, derrame hemorrágico e necrose nas extremidades. Novos estudos devem avaliar a carga da FM, considerando o impacto dos óbitos de crianças, jovens e adultos em idade economicamente ativa, bem como amputações decorrentes de processos necróticos e outras sequelas. Todas estas lesões geram perda de anos de vida, deficiência, custos econômicos para o sistema de saúde e segurança social, afastamentos e aposentadorias.

Em 2013, o protocolo de tratamento para os casos de febre maculosa foi revisto no Brasil, adicionando novas recomendações, com ênfase no uso de doxiciclina como a primeira escolha de medicamento, independentemente da idade. O Ministério da Saúde do Brasil começou a fornecer esses medicamentos em lugares estratégicos em áreas endêmicas (Ministério da Saúde, 2014). Futuras avaliações da efetividade destas novas diretrizes de tratamento sobre as taxas de letalidade serão necessárias.

A principal limitação deste estudo é a subnotificação de casos ao sistema de vigilância epidemiológica. A adição de outros bancos de dados do sistema de saúde brasileiro em análises futuras - como os de hospitais, laboratórios e sistema de informação de mortalidade - certamente quantificará novos casos de FM. Pouca completitude também pode interferir nos resultados de estudos baseados em bancos de dados do SINAN. Com relação aos casos confirmados, houve preenchimento completo dos dados de notificação, os primeiros sintomas, a investigação inicial e data de encerramento dos casos. Estes campos são cruciais para a compreensão da qualidade dos cuidados de saúde em casos de FM. A oportunidade - que foi analisada entre admissão, alta e óbito - demonstrou uma evolução clínica

rápida e a necessidade de identificar rapidamente os casos e escolher o tratamento adequado, a fim de reduzir a taxa de letalidade.

## **Conclusões**

Os resultados mostraram o aumento de casos suspeitos de febre maculosa e altas taxas de letalidade, que podem estar relacionados a dificuldades de diagnóstico clínico e falta de tratamento imediato. Estes fatores podem ser as limitações do Sistema de Vigilância Epidemiológica e Assistência Médica da Febre Maculosa no Brasil, portanto, melhoria na notificação e investigação são cruciais para reduzir a morbidade e mortalidade por FM no Brasil.

## **Referências**

Vide o item 8

## 5.2 Capítulo 2

### **Fatores preditivos de febre maculosa fatal transmitida por carrapato no Brasil**

Stefan Vilges de Oliveira <sup>1,2,3</sup>, Maria Cristina Antunes Willemann <sup>4</sup>, Gilberto Salles Gazeta <sup>3</sup>, Rodrigo Nogueira Angerami <sup>5</sup>, Rodrigo Gurgel-Gonçalves <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília. Brasília, Brasil. <sup>2</sup> Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil. Brasília, Brasil. <sup>3</sup> Laboratório de Referência Nacional em Vetores das Riquetsioses da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil. <sup>4</sup> Departamento de Vigilância em Saúde da Secretaria de Saúde do Estado de Santa Catarina. <sup>5</sup> Hospital de Clínicas da Universidade de Campinas. <sup>6</sup> Laboratório de Parasitologia Médica e Biologia de Vetores da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.



## Resumo

No Brasil, duas espécies patogênicas de riquetsias foram identificadas causando febre maculosa transmitida por carrapato (FM). A infecção pelo agente etiológico *Rickettsia rickettsii* resulta em quadros clínicos graves, particularmente na região sudeste do país. Além disso *Rickettsia* sp. cepa Mata Atlântica causa manifestações clínicas mais leves no Sudeste, Sul e Nordeste. Este estudo tem o objetivo de analisar fatores preditivos de evolução fatal para FM no Brasil. Foi realizado um estudo analítico do tipo caso controle com os registros das notificações da doença no país. Foram incluídos como “casos” os indivíduos com confirmação laboratorial e evolução para óbito por FM e como “controles” os indivíduos com FM que evoluíram para cura. Um total de 386 casos e 415 controles, foram identificados (1:1,1) onde casos e controles foram semelhantes em termos de idade. Foram identificados como fatores de proteção para óbito referir a presença de carrapato (Odds Ratio (OR), 0,60; 95% intervalo de confiança (IC), 0,41-0,88), residir em zona urbana (OR, 0,47; 95% IC, 0,31-0,74) e apresentar como sinal/sintoma a linfadenopatia (OR, 0,43; 95% IC, 0,23-0,82). Apresentaram maiores chances de morrer indivíduos do sexo masculino (OR, 1,57; 95% IC, 1,13-2,18), os que foram hospitalizados (OR, 10,82; 95% IC, 6,38-18,35) e que apresentaram sinais de gravidade como hipotensão/choque (OR, 10,82; 95% IC, 7,33-15,93), convulsão (OR, 11,24; 95% IC, 6,49-19,45) e estupor / coma (OR, 15,16; 95% IC, 8,51-27,02). O estudo demonstra o perfil de gravidade dos casos de FM, seja pela frequência de hospitalização mesmo em casos que evoluíram para cura ou pela elevada frequência de complicações clínicas habitualmente encontradas em pacientes críticos. A suspeição clínica oportuna, a avaliação criteriosa dos aspectos epidemiológicos e a assistência adequada aos casos são determinantes para redução da letalidade da doença no país.

Palavras chaves: Doenças Transmitidas por Carrapatos; Zoonoses; Infecções por Riquetsias; *Rickettsia rickettsii*; Estudo de caso controle

## Introdução

No Brasil, duas espécies patogênicas de *Rickettsia* foram identificadas causando febre maculosa (FM) transmitida por carrapatos, *Rickettsia rickettsii* e *Rickettsia* sp. cepa Mata Atlântica (Parola et al., 2013; Szabó et al., 2013). Riquetsias do grupo da febre maculosa (RGFM) ocorrem em todas as regiões do Brasil, embora suas frequências mais elevadas estejam nas regiões Sul e Sudeste do país (Oliveira et al., 2016a) e devido à sua importância como agravo de interesse em saúde pública, é uma doença de notificação compulsória e imediata ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação por todos os serviços de saúde em território nacional (Ministério da Saúde do Brasil, 2016a;b;c;d).

Na maior parte da região Sul e nos focos já estudados da região Nordeste, a doença é resultante da infecção por *Rickettsia* sp. cepa Mata Atlântica, espécie próxima a *Rickettsia sibirica*, *Rickettsia parkeri* e *Rickettsia africae*, com forma clínica mais branda, e tendo como características comuns a presença de escara de inoculação e a linfadenopatia (Spolidorio et al., 2010; Silva et al., 2011; Vizzoni et al., 2016; Krawczak et al., 2016; Moerbeck et al., 2016). Entretanto, na região Sudeste, e parte da região Sul, ocorre a forma mais grave da doença, causada pela *Rickettsia rickettsii*, com coeficiente de letalidade superando os 50%, podendo atingir 100% (Angerami et al., 2006; 2009; 2012; Oliveira et al., 2016a).

Dentre as ações previstas para investigação epidemiológica da FM, devem ser realizadas análises de dados demográficos, perfil clínico-laboratorial e determinantes ecoepidemiológicos dos casos notificados, buscando definir as estratégias de prevenção e controle, bem como estabelecer ações que visem à redução da morbimortalidade no Brasil (Ministério da Saúde do Brasil, 2016a;b;c;d), considerada, atualmente, um dos maiores desafios para o Sistema de Vigilância Epidemiológica desse agravo no país (Oliveira et al., 2016 b).

Diferentes fatores parecem contribuir para o elevado coeficiente de letalidade associado à FM no Brasil. Assim, a suspeita tardia é observada na

maioria dos casos, sobretudo, devido a sua ocorrência concomitante a outros agravos mais incidentes e clinicamente semelhantes, como dengue e leptospirose, o que leva ao início do tratamento em tempo não oportuno. Além disso, tem sido observado que o tratamento inadequado, realizado com antimicrobianos sem efetiva atividade contra riquetsias, permite o agravamento clínico e a evolução letal dos casos (Angerami et al., 2006; 2009; 2011). Nesse sentido, podemos considerar também que a taxa de letalidade da FM observada no Brasil pode estar relacionada ao fato de que a doxiciclina, droga de eleição para tratamento (Chapman et al., 2006), em sua apresentação para uso parenteral, não se encontrava disponível no Brasil, e o tratamento dos casos graves era realizado com antibiótico de segunda escolha (cloranfenicol) (Angerami et al., 2006; Angerami et al., 2012).

A alta rotatividade de profissionais dos serviços de saúde, com consequente desafio para estruturação de equipes treinadas, também tem sido mencionada como fator de influência sobre a letalidade da FM, podendo acarretar um manejo clínico inadequado e a ocorrência de óbitos. Além disso, compromete a obtenção de dados confiáveis pelo sistema de vigilância limitando a compreensão do real cenário epidemiológico do agravo, incluindo-se incidência, letalidade e fatores relacionados ao risco de infecção e de óbito (Oliveira et al., 2016c).

Não menos importante, é considerar que a diferença na virulência da cepa brasileira de *Rickettsia rickettsii* tem sido apontada como determinante de doença com maior perfil de gravidade, podendo também justificar as elevadas taxas de letalidade associadas à FM no Brasil (Eremeeva et al., 2003; Angerami et al., 2006; Labruna et al., 2014). Diante das interrogações existentes da elevada letalidade da doença no país, este estudo busca analisar alguns aspectos que poderiam ser utilizados como preditores de vida ou morte por FM no Brasil.

## **Materiais e métodos**

### **Tipo de estudo e coleta de dados**

Trata-se de um estudo analítico, do tipo “caso controle”, para análise de fatores preditivos de evolução fatal em pacientes com febre maculosa no Brasil.

Foram analisados todos os registros referentes às notificações de casos de FM ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação SINAN, no período de 2007 a 2015.

Os registros foram agrupados em planilhas eletrônicas, analisados quanto a possíveis incoerências e inconsistências (incluindo duplicidades de registros, que foram removidas do estudo) e selecionados de modo a identificar aqueles que atendiam à definição de caso confirmado laboratorialmente, segundo os critérios de definição estabelecidos pelo Ministério da Saúde (2016a), nos Estados da Região Sudeste (São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais e Espírito Santo), local onde está concentrada a maioria quase absoluta de óbitos da doença e onde o agente etiológico incriminado é, prevalentemente, *Rickettsia rickettsii* (Oliveira et al., 2016a; Ministério da Saúde do Brasil, 2016a;b;c;d). Para fins de confirmação laboratorial foram considerados os pacientes que apresentaram testes sorológicos (reação de imunofluorescência indireta) e/ou microbiológicos (isolamento de riquetsias em cultura de células e/ou reação em cadeia da polimerase PCR) e/ou anatomopatológicos (imuno-histoquímica) realizados por laboratórios de referência em saúde pública reconhecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil (Ministério da Saúde do Brasil, 2016a;b;c;d).

### **Análise de dados**

Foi estabelecido como “caso”, toda notificação de caso suspeito com confirmação laboratorial para FM que tenha evoluído para óbito, e como “controle”, todo caso notificado com confirmação laboratorial que tenha evoluído para cura. Na análise foram utilizadas as informações disponíveis na ficha de notificação e investigação de casos de febre maculosa ([http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Febre%20Maculosa/Febre\\_Maculosa\\_v5.pdf](http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Febre%20Maculosa/Febre_Maculosa_v5.pdf), acessado em 15/06/2016).

Foram avaliados como fatores preditivos de evolução fatal para FM as informações demográficas, epidemiológicas, clínicas e aquelas referentes às hospitalizações padronizadas pelo Ministério da Saúde do Brasil para notificação compulsória e investigação de casos de FM.

Para análise das variáveis contínuas (idade e curso da doença - expresso em dias) foi utilizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Para as variáveis categóricas, foi calculada a medida de associação Odds Ratio (OR) pela estatística bivariada. As análises atenderam um nível de significância estatística de 5% ( $p \leq 0,05$ ) utilizando como teste não paramétrico Exato de Fisher e um intervalo de confiança de 95%. Apenas as variáveis que demonstraram uma significativa associação estatística foram apresentadas. As análises foram desenvolvidas no software Epi Info 7, versão 7.2.

## **Resultados**

Um total de 386 casos e 415 controles (1:1.1) foram identificados na base de dados. Os casos e controles foram semelhantes em termos de idade (Tabela 1). Na tabela 1, é possível observar o curso clínico da doença, para as variáveis contínuas dos casos e controles de FM. Foram identificados como fatores de proteção para óbito referir a presença de carrapato (Odds Ratio (OR), 0,60; intervalo de confiança 95% (CI), 0,41-0,88), residir em zona urbana (OR, 0,47; 95% CI, 0,31-0,74) e apresentar como sinal/sintoma a linfadenopatia (OR, 0,43; 95% CI, 0,23-0,82) (Tabela 2). Apresentaram maiores chances de morrer indivíduos do sexo masculino (Tabela 3), os que foram hospitalizados e que apresentaram sinais de gravidade como hipotensão/choque, convulsão e coma (Tabela 4).

Tabela 3 = Tabela 1 do capítulo 2. Variáveis contínuas dos registros de casos e controles de febre maculosa no Brasil.

Variável	Caso		Controle		Kruskal-Wallis p valor
	Média	DP	Média	DP	
Idade	36,47	19,60	33,49	19,74	0,0270
Tempo do início dos sintomas à internação	7,29	38,74	5,09	7,84	0,0112
Tempo de internação	2,89	7,20	9,85	11,36	0,0000

Tabela 4 = Tabela 2 do capítulo 2. Variáveis categóricas, associadas a menor chance de óbito por febre maculosa no Brasil.

Variável		Caso	Controle				
		<i>n</i>	<i>n</i>	OR	IC 95%		<i>P</i> -valor
Zona de residência urbana	Sim	33	69	0,47	0,31	0,74	0,0004
	Não	334	334				
Linfadenopatia	Sim	14	38	0,43	0,23	0,82	0,005
	Não	302	358				
Relato de ocorrência de carrapato	Sim	195	314	0,60	0,41	0,88	0,005
	Não	71	69				

Tabela 5 = Tabela 3 do capítulo 2. Variáveis categóricas, associadas a maior chance de óbito por febre maculosa no Brasil.

Variável		Caso	Controle				
		n	n	OR	IC 95%		P-valor
Sexo masculino	Sim	308	297	1,57	1,13	2,18	0,0034
	Não	78	118				
Náusea/Vômito	Sim	261	213	2,25	1,67	3,04	0,0000
	Não	105	193				
Dor abdominal	Sim	188	154	1,90	1,42	2,54	0,0000
	Não	161	251				
Diarreia	Sim	161	88	3,02	2,21	4,15	0,0000
	Não	191	316				
Prostração	Sim	250	234	1,67	1,24	2,26	0,0003
	Não	109	171				

Tabela 6 = Tabela 4 do capítulo 2. Variáveis categóricas de gravidade, associadas a maior chance de óbito por febre maculosa no Brasil.

<b>Variável</b>		<b>Caso</b>	<b>Controle</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>P-valor</b>
		<b>n</b>	<b>n</b>				
Hospitalização	Sim	368	272	10,82	6,38	18,35	0,0000
	Não	17	136				
Petéquias	Sim	159	119	1,91	1,20	1,60	0,0000
	Não	198	283				
Hipotensão/ Choque	Sim	193	40	10,8	7,33	15,93	0,0000
	Não	159	356				
Oligúria/Anúria	Sim	156	41	7,24	4,90	10,66	0,0000
	Não	186	354				
Convulsão	Sim	111	16	11,24	6,49	19,45	0,0000
	Não	237	384				
Estupor/Coma	Sim	121	14	15,16	8,51	27,02	0,0000
	Não	220	386				
Necrose de extremidades	Sim	16	7	2,79	1,14	6,89	0,0170
	Não	321	393				
Icterícia	Sim	138	59	3,68	2,60	5,22	0,0000
	Não	219	345				
Manifestações Hemorrágicas	Sim	65	14	6,52	3,58	11,86	0,0000
	Não	272	382				
Alterações respiratórias	Sim	238	96	5,97	4,36	8,18	0,0000
	Não	127	306				

OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confiança; n: amostra; DP desvio padrão



## Discussão

Este estudo demonstra o perfil de gravidade de casos de FM, seja pela frequência de hospitalização mesmo em casos que evoluíram para cura, pela taxa de letalidade observada ou pela elevada frequência de complicações clínicas habitualmente encontradas em pacientes críticos (alterações hemodinâmicas, manifestações neurológicas, icterícia, oligúria, sintomas respiratórios). A elevada frequência de tais achados clínicos corrobora com os dados previamente apresentados sobre o perfil de gravidade da FM atribuída à infecção pela *Rickettsia rickettsii* no Brasil (Angerami et al., 2006; Angerami, et al., 2012).

Dentre os antecedentes epidemiológicos analisados, verificou-se que o relato de exposição prévia a carrapato e residir em meio urbano se associaram a um menor risco de morte em pacientes com FM no Brasil. A exposição a carrapato, condição para transmissão da infecção pela *R. rickettsii*, foi observada em 73% dos casos de FM notificados no Brasil (Oliveira et al., 2016d). Muito embora, em algum grau, a informação possa ter sido perdida em decorrência de limitações relacionadas à qualidade da investigação e registro dos dados ao sistema de informação, o parasitismo por vetores na fase de larva e ninfa, pode explicar o fato de alguns pacientes não perceberem o parasitismo em decorrência, sobretudo, da difícil visualização do carrapato em tais fases de desenvolvimento (Oliveira et al., 2016d). Em consonância com a presença de uma significativa proporção de pacientes sem histórico referido de exposição prévia a carrapatos, estudo anterior de série de casos de febre maculosa no estado de São Paulo observou que 68,8% dos pacientes referiram a exposição ao vetor e para 17,5% dos casos a informação era ignorada (Katz et al., 2009). Nesse sentido, além da busca pelo aprimoramento das ações de investigação epidemiológica no intuito de qualificar as informações acerca do parasitismo por carrapatos, os dados apresentados no presente estudo devem subsidiar ações educativas tanto para pessoas que frequentam locais de risco com condições para ocorrência de parasitismo, quanto para profissionais da saúde objetivando compreender

que a ausência do histórico referido de parasitismo comprovado por carrapatos não exclui o risco de infecção a partir de picadas não percebidas.

Residir no meio urbano apresentou uma associação protetora para o óbito por FM. Este fato pode estar relacionado, em grande parte, ao acesso mais facilitado aos serviços de saúde. Pode também ser explicado pelo fato de que no meio rural o parasitismo por carrapatos, ainda que seja um evento frequente e habitual, pode ser considerado uma situação cujo risco à saúde ainda seja desconhecido e continue sendo negligenciado pelas pessoas que habitam e exercem atividades ocupacionais nesse ambiente (Oliveira et al., 2016a). Por esse motivo, pacientes que habitam ou frequentam áreas de risco, além de estarem sob maior possibilidade de infecção, por não reconhecerem o parasitismo como antecedente epidemiológico de risco, deixam de referir essa exposição durante atendimento médico.

A presença de linfadenopatia como efeito protetor contra o óbito, deve ser compreendida como um evento indireto, pois essa manifestação clínica é mais frequentemente associada à infecção por espécies menos patogênicas que *Rickettsia rickettsii*. No âmbito das riquetsioses, a presença de linfadenopatia vem sendo descrita nas infecções por outras espécies de riquetsias incluindo *R. parkeri* e, no Brasil, *Rickettsia* sp. cepa Mata Atlântica (Spolidorio et al., 2010; Silva et al., 2011; Vizzoni et al., 2016, Krawczak et al., 2016) e foi referido em 49% dos casos em área endêmica na região sul do país, notadamente no estado de Santa Catarina onde o perfil clínico da FM se mostra como doença leve e sem óbitos registrados (Angerami et al., 2009). Diante do exposto, não se pode descartar a existência de casos de FM causados por espécies menos patogênicas responsáveis por casos com quadros clínicos mais brandos, na população estudada, muito embora todos os casos sejam notificados como casos confirmados de febre maculosa em Estados onde a circulação da *Rickettsia rickettsii* é bem conhecida. Como este estudo considerou como critério de inclusão casos confirmados laboratorialmente de FM, incluindo-se como técnica diagnóstica laboratorial a sorologia pela reação de imunofluorescência indireta, utilizando-se da detecção de IgG em amostras paralelas, essa técnica não permite a

diferenciação entre espécies de riquetsias, sobretudo entre aquelas pertencentes ao grupo da febre maculosa. Muito embora essa possa vir a ser considerada uma importante limitação do presente estudo, trata-se, na realidade, de uma fragilidade do sistema de vigilância para riquetsioses não apenas no Brasil, mas também, nos Estados Unidos, onde alguns autores inclusive apontam que dados referentes à letalidade podem não corresponder à realidade em decorrência dos desafios para diferenciação entre casos causados pela *R. rickettsii* (mais patogênica) e espécies menos patogênicas (Mead et al., 2015).

Deve ser considerada como limitação do estudo a utilização de um sistema de informação passivo da vigilância epidemiológica que dentre outras limitações impossibilitou a obtenção de uma informação considerada dentre as mais relevantes quando se discute fatores preditivos de óbito relacionado às riquetsioses, notadamente quando se considera a doença causada pela *R. rickettsii*: a adoção de terapêutica antimicrobiana adequada e precoce. É conhecido que a não-utilização da doxiciclina e/ou seu início tardio se associam a um significativo risco de óbito em pacientes com febre das Montanhas Rochosas (Holman et al., 2001; Regan et al., 2015; Biggs et al., 2016).

Estudos futuros deveriam considerar a possibilidade, idealmente, de seguimento de casos suspeitos ou, pelo menos, da utilização de dados clínicos e laboratoriais de serviços de saúde adicionalmente àqueles habitualmente disponíveis no sistema de vigilância passiva a fim de avaliar todas as possíveis variáveis relacionadas ao prognóstico de pacientes com FM, incluindo-se importantes variáveis relacionadas à qualidade de assistência médica prestada.

Indivíduos do sexo masculino apresentaram maiores chances de morrer em relação aos controles, fato que pode ser explicado pela maior exposição dos homens a ambientes potencialmente de risco em relação às mulheres ou poderia decorrer do hábito de maior negligência dos homens em relação à procura por atendimento médico (Oliveira et al., 2016d).

Hospitalização, como seria de se esperar, associou-se a uma maior chance de óbito. No entanto, interessante observar o longo período e elevado tempo de hospitalização, mesmo em pacientes que evoluíram para cura (9,85 dias), ressaltando o potencial de gravidade mesmo em pacientes com desfecho favorável.

Como observado em outros agravos e como descrito em relação à febre das Montanhas Rochosas (Walker, 1989; Chen e Sexton, 2008), casos de FM que apresentaram hipotensão, choque, oligúria, anúria, convulsão, estupor, coma, manifestações hemorrágicas e alterações respiratórias, apresentaram pelo menos cinco vezes as chances de morrer em relação aos controles. A presença de uma ou mais das manifestações acima descritas durante a evolução de um paciente com suspeita de FM aponta a necessidade de serem compreendidas não apenas como fator preditivo de óbito, mas sobretudo como elemento para tomada de decisões durante a assistência, incluindo-se a necessidade de referenciamento para serviços de saúde de maior complexidade e a indicação de internação em unidades de terapia intensiva. Prostração, náusea, vômito, dor abdominal e diarreia foram associadas a maior risco de óbito para doença e ainda que não sejam exclusivamente observados na FM, mas também em outros agravos considerados diagnósticos diferenciais das riquetsioses, como dengue e leptospirose, devem ser considerados como potenciais sinais de alerta a partir dos quais pacientes com suspeita de FM devem ser monitorados mais cuidadosamente.

Deve ser ressaltado que o presente estudo não teve como objetivo estudar fatores relacionados ao agente etiológico envolvido, incluindo-se padrões distintos de virulência de cepas potencialmente envolvidas. Resultados baseados em análise filogenética dos isolados de casos fatais de *Rickettsia rickettsii* do Brasil em comparação aos isolados de casos de febre das Montanhas Rochosas, mostraram que a espécie brasileira foi originada de um clado distinto daquela observada nos Estados Unidos da América, sugerindo que a letalidade atualmente observada no Brasil poderia decorrer

da presença de uma cepa mais “virulenta” causando infecção no país (Labruna et al., 2014).

Embora tenhamos apresentado e discutido vários preditores de vida ou morte para FM no Brasil, para que ocorra uma efetiva redução nos coeficientes de letalidade é necessário que os serviços de saúde estejam sensibilizados para ocorrência da doença. A suspeição clínica oportuna, a avaliação criteriosa dos aspectos epidemiológicos (fatores de risco), e a assistência adequada aos casos são determinantes para redução da letalidade da doença no país.

## **Referências**

Vide o item 8

### 5.3 Capítulo 3

#### **Carrapatos *Amblyomma* e o clima futuro: Redução da distribuição geográfica devido ao aquecimento climático**

Stefan Vilges de Oliveira <sup>1,2,3</sup>, Daniel Romero-Alvarez <sup>4</sup>, Thiago Fernandes Martins <sup>5</sup>, Janduhy Pereira dos Santos <sup>6</sup>, Marcelo B. Labruna <sup>5</sup>, Gilberto Salles Gazeta <sup>3</sup>, Luis E. Escobar <sup>7</sup>, Rodrigo Gurgel-Gonçalves <sup>8</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília, Brasília, Brasil. <sup>2</sup> Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil, Brasília, Brasil. <sup>3</sup> Laboratório de Referência Nacional em Vetores das Riquetsioses da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil. <sup>4</sup> Unidade de Parasitologia Molecular e Medicina Tropical da Escola de Medicina da Universidade Central do Equador, Quito, Equador. <sup>5</sup> Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. <sup>6</sup> Departamento de Geografia da Universidade de Brasília, Brasília, Brasil. <sup>7</sup> Centro de pesquisa de espécies aquáticas invasoras de Minnesota, Departamento de Pesca, Vida Selvagem e Biologia da Conservação, Universidade de Minnesota, Saint Paul, Minnesota, USA. <sup>8</sup> Laboratório de Parasitologia Médica e Biologia de Vetores da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

## Resumo

Carrapatos do complexo *Amblyomma cajennense* são importantes vetores da febre maculosa na América Latina. As condições ambientais determinam a distribuição geográfica dos carrapatos, de modo que a mudança climática poderia influenciar a distribuição de doenças transmitidas por estes vetores. Este estudo objetivou analisar a distribuição geográfica potencial de carrapatos do complexo *A. cajennense* no Brasil em cenários climáticos atuais e futuros assumindo não adaptação evolutiva ao aquecimento climático e considerando incertezas no processo de modelagem. Foram analisados registros de *A. cajennense* sensu stricto (s.s.) e *Amblyomma sculptum*. Modelos de nicho foram calibrados usando um algoritmo de máxima entropia considerando as variáveis climáticas para 1950-2000 e projetando modelos para as condições previstas para 2050 e 2070 em dois modelos de clima futuro (CCSM4 e HadGEM2-AO). Amplas áreas adequadas para *A. cajennense* s.s. e *A. sculptum* foram encontradas em modelos climáticos atuais, mas a adequabilidade foi reduzida quando os modelos foram projetados para condições futuras. Estudos anteriores que projetam a expansão da distribuição de vetores devido a mudanças climáticas devem ser considerados com cautela, pois eles supõem que a extrapolação de modelos antecipa corretamente a resposta de espécies a climas novos e que as espécies evoluíram rapidamente para adaptação às condições de aquecimento.

**Palavras chaves:** Doenças transmitidas por carrapatos; Modelos de nicho ecológico; Maxent; Febre maculosa; Mudanças climáticas

## Introdução

Carrapatos do gênero *Amblyomma* são importantes parasitos de animais silvestres, domésticos e humanos na região Neotropical (Guglielmone et al., 2003; 2006). São também os principais vetores da bactéria zoonótica *Rickettsia rickettsii*, agente etiológico da febre maculosa em partes da América do Sul e Central (Labruna, 2009). Vários arbovírus também estão potencialmente associados a esses carrapatos (Belle et al., 1980; Linthicum et al., 1991). O status taxonômico de *A. cajennense* foi recentemente reavaliado por Nava et al., (2014). Estes autores propuseram o reconhecimento de seis espécies no complexo, distribuídas pelas Américas. Esta proposição recebeu apoio de outros estudos (Labruna et al., 2011b; Mastropaolo et al., 2011; Beati et al., 2013).

Estudos mostram que as condições ambientais determinam a distribuição geográfica das espécies de carrapatos de tal forma que elas também podem favorecer áreas de risco para a emergência de agentes patogênicos transmitidos por carrapatos (Mather e Howard 1994; Guerra et al., 2002; Estrada-Peña et al., 2012). O clima é reconhecido como um dos principais determinantes da distribuição de doenças infecciosas (Peterson, 2006) e os dados climáticos têm sido utilizados para prever a distribuição geográfica de espécies de carrapatos em estudos anteriores (Estrada-Peña, 2008).

Modelos preditivos foram desenvolvidos usando cenários climáticos futuros para avaliar e entender as possíveis mudanças da distribuição de carrapatos (Lindgren e Gustafson, 2001; Estrada-Peña, 2008; Porretta et al., 2013; Estrada-Peña et al., 2015). Alguns desses estudos estimaram expansão da distribuição de carrapatos devido ao aquecimento climático (Estrada-Peña e Venzal, 2007; Porretta et al., 2013). Espera-se também que o aquecimento climático influencie na carga das doenças transmitidas por carrapatos (Jaenson et al., 2012; Descamps et al., 2013; Korotkov et al., 2015).



Contudo, estudos anteriores não incorporaram a incerteza implícita nas previsões (Beale e Lennon, 2012). Além disso, os modelos que visam prever a distribuição de espécies em climas futuros devem considerar a teoria da conservação de nicho, que tem sido demonstrada nas escalas local, regional e global, mostrando evidências de que muitas espécies têm uma capacidade muito limitada de evoluir para novas condições ambientais (Crisp et al., 2009).

Avaliações anteriores demonstraram que não considerar a conservação de nicho pode resultar na previsão de ocorrência de vetores tropicais em temperaturas de congelamento e de ebulição (Owens et al., 2013), gerando modelos de nichos ecológicos com falta de realismo biológico. Uma alternativa frente a estas situações é evitar a extrapolação do modelo sob novas condições climáticas (Anderson, 2013, Owens et al., 2013).

No entanto, as práticas atuais de modelagem de distribuições de vetores em condições climáticas futuras não consideram os impactos da extrapolação de modelos em climas novos (Fischer et al., 2013). Modelos anteriores também assumiram alto potencial de dispersão de carrapatos em curto prazo (ex. décadas). Boas práticas de modelagem de vetores em climas futuros devem incluir estimativas do potencial de dispersão de espécies para evitar a extrapolação e a identificação de condições ambientais não análogas para conclusões mais sólidas (Soberón e Peterson, 2011).

Desta forma, o objetivo deste estudo é analisar a distribuição geográfica potencial das duas espécies de carrapatos do complexo *A. cajennense* em cenários climáticos atuais e futuros em 2050 e 2070, assumindo a não-adaptação ao aquecimento climático (ou seja, assumindo conservação de nicho), estimativas do potencial de dispersão dos vetores e estimativas de incertezas nas previsões (Figura 1).

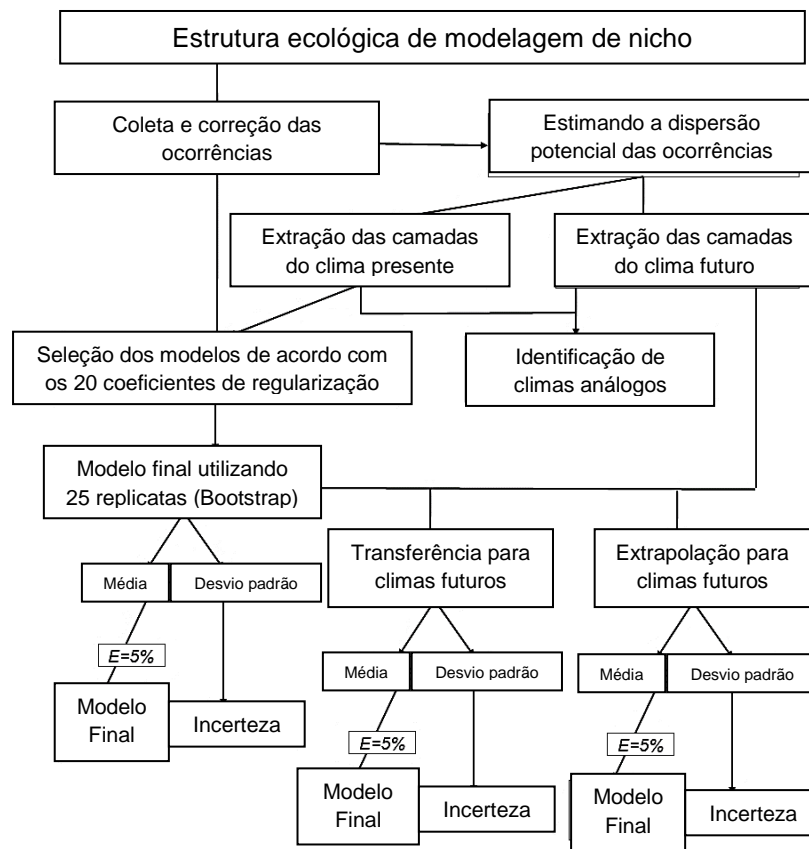


Figura 14 = Figura 1 do capítulo 3. Estrutura da modelagem de nicho ecológico. O fluxo de trabalho é resumido neste diagrama incluindo o gerenciamento dos dados de ocorrência para a calibração do modelo e a delimitação da área de estudo, o uso da área de estudo para delinear as camadas climáticas atuais e futuras e a calibração do modelo para desenvolver os modelos climáticos atuais e futuros. Os itens indicados em **negrito** e em *itálico* representam os resultados da comparação das camadas climáticas atuais e futuras, os modelos de nicho ecológico do clima atual e os modelos transferidos e extrapolados para cenários climáticos futuros. Os cenários climáticos futuros incluíram CCSM4 e HadGEM2-AO. Todos os modelos foram convertidos em mapas binários, incluindo 95% de todas as ocorrências durante a calibração do modelo ( $E = 5\%$ ).

## Métodos

### Obtenção dos dados

Dados de ocorrência foram obtidos na literatura científica (Nava et al., 2014; Martins et al., 2016) incluindo avaliações taxonômicas do complexo *A. cajennense* e cobrindo toda a distribuição de *A. cajennense* s.s. e *A. sculptum* no Brasil. As ocorrências foram convertidas em coordenadas geográficas (WGS 84) em formato decimal. Ao todo, após a remoção de duplicatas e permitindo apenas uma ocorrência por célula de grade das camadas ambientais, 60 registros únicos confirmados de *A. cajennense* s.s. e 122 de *A. sculptum* foram utilizados neste estudo (Figura 2).

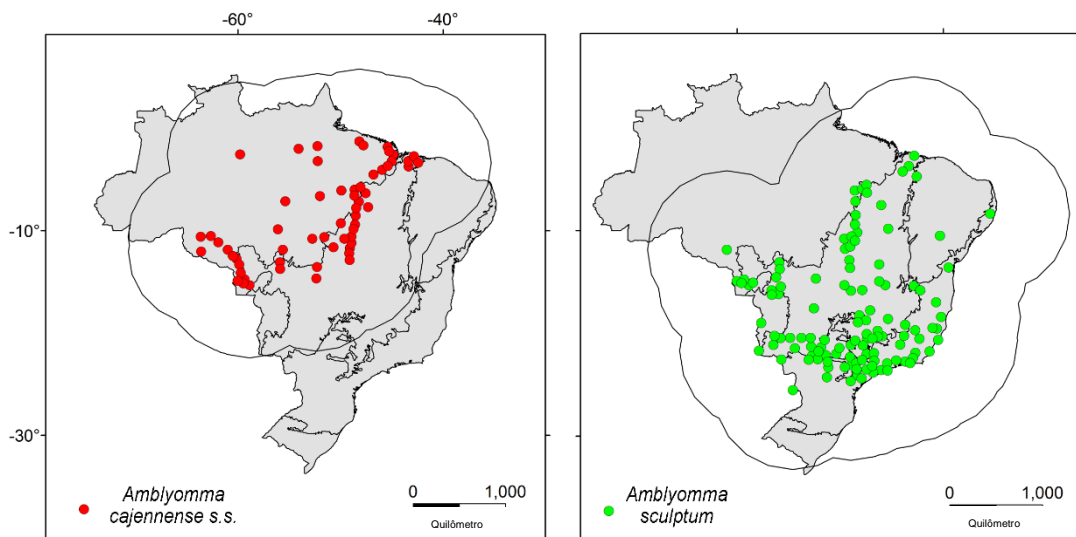


Figura 15 = Figura 2. Capítulo 3. Área de estudo e ocorrências de *Amblyomma cajennense* s.s. e *Amblyomma sculptum* utilizada para a modelagem de nicho ecológico. As ocorrências de *A. cajennense* s.s. (vermelho) e para *A. sculptum* (verde) disponível para o Brasil (cinza) foram utilizadas para estimar as áreas acessíveis (M) para cada espécie, que foram utilizadas como áreas para calibração do modelo. Os contornos dentro do país indicam bordas dos biomas (Ver Material Suplementar S3).

Para caracterizar as condições ambientais em toda a região do estudo, utilizamos sete variáveis climáticas que consideramos cruciais para a biologia das espécies em termos de tolerância fisiológica: temperatura média anual, faixa média de temperatura diurna, temperatura máxima no mês mais quente, temperatura mínima no mês mais frio, precipitação anual e precipitação nos meses mais úmidos e nos mais secos. Essas variáveis também foram utilizadas em estudos anteriores que analisaram biologia de vetores e reservatórios de doenças tropicais no Brasil (Gurgel-Gonçalves et al., 2012; Oliveira et al., 2013).

Obtivemos essas camadas de dados do WorldClim com resolução espacial de 5 x 5 km quadrados (Hijmans et al., 2005), que descrevem as condições climáticas atuais como a interpolação dos dados climáticos mensais médios das estações meteorológicas ao longo de 30-50 (1950-2000) anos.

Para a visualização da distribuição das espécies em condições climáticas atuais, realizou-se uma análise de componentes principais (PCA) para reduzir a dimensionalidade e colinearidade das variáveis ambientais e utilizou-se poliedros convexos em torno de ocorrências disponíveis para cada espécie de carrapato em um espaço ambiental definido pelos três primeiros componentes gerados a partir da PCA, pois estes continham 92,43% da informação para *A. cajennense* ss e 88,73% da informação para *A. sculptum* das sete variáveis bioclimáticas originais (Material Suplementar S1); Ambos os procedimentos foram realizados usando software NicheA versão 3.0 (Qiao et al., 2016).

Cenários de emissões de gases de efeito estufa propostos pelo Relatório Especial de Cenários de Emissão do Painel Intergovernamental sobre Mudanças Climáticas (IPCC) (IPCC, 2007; Moss et al., 2008) foram incluídos como representativos de possíveis condições climáticas futuras. Estes cenários são baseados na via de concentração representativa de 8,5 (RCP 8.5) e exploram o uso demográfico, socioeconômico e da terra para estimar diferentes emissões de gases (Moss et al., 2010). RCP 8.5 é uma projeção que prevê alta radiação, atingindo mais de 8.5 W/m<sup>2</sup> para 2100 com

maiores aumentos de temperatura (Riahi et al., 2011). Exploramos o RCP 8.5 dado que os cenários conservadores anteriores do clima (e.g., RCP 2.5) que têm sido propostos são implausíveis considerando registros recentes de emissões (Rahmstorf et al., 2007; Raupach et al., 2007; Manning et al., 2010). De fato, alguns estudos têm considerado que o cenário RCP 8.5 é o mais realista (Munoz, 2010; Caceres e Nunez 2011; Noboa et al., 2012).

O RCP 8.5 foi baseado no pressuposto contexto socioeconômico e demográfico e abordagem tecnológica do modelo A2 e é considerada a quantificação atualizada e revisada do original IPCC A2 SRES (Riahi et al., 2011), assim, semelhante às adoções limitadas de tecnologias verdes (Snober et al., 2013; Melillo et al., 2014). O modelo A2 leva em conta uma projeção climática para um mundo muito heterogêneo (Riahi et al., 2011).

Os modelos foram projetados para o cenário RCP 8.5 para 2050 (média para 2041-2060) e 2070 (média para 2061-2080). Como os modelos climáticos apresentam diferenças inerentes com base nos algoritmos e pressupostos empregados (Harris et al., 2014), exploramos dois modelos climáticos, CCSM4 e HadGEM2-AO, disponíveis no repositório WorldClim (Hijmans et al., 2005). CCSM4 e HadGEM2 são modelos climáticos globais que são projetados de acordo com as medições das concentrações de gases de efeito estufa na atmosfera (Hijmans et al., 2005).

### **Modelo de nicho ecológico**

Os modelos seguiram a estrutura BAM, que é uma representação de fatores que moldam as distribuições de espécies em termos de relações bióticas (B), restrições abióticas (A) e o potencial de dispersão ou área de movimento (M) disponíveis para a espécie. Assim,  $A \cap B \cap M$  é a área geográfica onde a espécie ocorre (Soberon e Peterson 2005). Os modelos foram calibrados com base em nossas hipóteses de potencial de dispersão, M, para cada espécie de carrapato (Barve et al., 2011). Em resumo, para aproximar o potencial de dispersão de espécies de carrapatos, utilizamos a distância geográfica média entre um ponto de centroide e todas as

ocorrências mais distantes por espécie, como descrito por Poo-Muñoz et al., (2014). Estimamos uma distância de 7,14 graus geográficos para *A. cajennense* s.s. e 7,74 para *A. sculptum*. Estas distâncias foram então utilizadas para criar uma área em torno das ocorrências de cada espécie como uma aproximação de M e as áreas de calibração do modelo (Figura 2).

Modelos de nicho ecológico foram desenvolvidos utilizando o software Maxent versão 3.3.3k (Phillips et al., 2006). Para assegurar o bom ajuste dos modelos aos dados disponíveis, os modelos foram calibrados com diferentes coeficientes de 0,1 para 2 (i. e., 20 ajustes dos coeficientes; Merow et al., 2013). Aqueles com níveis adequados de complexidade e ajuste com os dados foram selecionados usando o critério de informação Akaike corrigido para o tamanho da amostra (AICc; Warren e Seifert, 2011) utilizando ENMTools 1.4.4 (Warren et al., 2010).

Também avaliamos se os melhores parâmetros de regularização foram capazes de prever melhor os dados independentes que as previsões aleatórias para cada espécie. Para isso, as coordenadas foram divididas em quatro quadrantes com base em sua localização latitudinal e longitudinal usando um conjunto de ocorrências fora da diagonal para a calibração e outros para avaliação (Material suplementar); Foram então seguidos os métodos descritos por Peterson (2012). Para avaliar se as previsões foram estatisticamente significativas utilizamos a métrica parcial ROC descrita e testada de acordo com Peterson et al., (2008). O melhor coeficiente de regularização para cada espécie foi então utilizado para desenvolver modelos de clima atual.

Para os modelos finais, selecionamos os valores logísticos como saída final e 25 repetições bootstrap usando de forma aleatórias 20% de pontos de teste durante a calibração do modelo para capturar a variabilidade (Elith et al., 2011). A média de repetições foi selecionada como modelo final e convertida em modelos binários para gerar os mapas de adequabilidade ambiental e inadequação. O limiar para construir os mapas binários foi o valor logístico mínimo de 95% de todos os registros durante a calibração do modelo. Esse limiar leva em consideração uma estimativa da quantidade provável de erro

entre os dados de ocorrência ( $E = 5\%$ ) (Peterson et al., 2008). Os mapas de incerteza também foram gerados com base no desvio padrão das réplicas bootstrap.

Os modelos finais foram então projetados para condições climáticas futuras. A projeção do modelo foi realizada utilizando modelos calibrados no clima atual e transferidos para condições climáticas futuras por meio da desativação do pinçamento (clamping) e da extrapolação no Maxent, evitando previsões do modelo em ambientes não disponíveis nas áreas de calibração do modelo (Anderson, 2013; Owens et al., 2013; Merow et al., 2013; Escobar et al., 2015). Para visualizar ainda mais os efeitos das projeções descontroladas de modelos para o clima futuro, também desenvolvemos previsões no Maxent permitindo o pinçamento e a extrapolação (clamping and extrapolation ativados) para todos os modelos futuros.

Como novos climas estariam potencialmente disponíveis no futuro, identificamos ambientes análogos na área de estudo comparando o conjunto de dados climáticos atual e futuro usando o software de detecção de extrapolação Exdet de Mesgaran et al. (2014). Exdet usa a distância de Mahalanobis para avaliar a similaridade de condições em dois conjuntos de dados ambientais diferentes. Utilizamos a novidade (novelty) ambiental tipo I calculada pelo Exdet e definida como aqueles ambientes fora do intervalo de valores das condições climáticas atuais (Mesgaran et al., 2014). A transferência destes modelos é definida como a predição apenas em áreas com ambientes análogos (isto é, sem clima novo). Em outras palavras, os modelos consideram apenas ambientes disponíveis na área de calibração truncando as previsões em ambientes novos, enquanto a extrapolação permite a predição em ambientes novos (Anderson, 2013).

## Resultados

Foram previstas distribuições potenciais atuais e futuras e incertezas associadas aos modelos de *A. cajennense* s.s. e *A. sculptum* (Figura 3). Com base em nossa avaliação de parametrizações de modelos, os melhores

coeficientes de *A. cajennense* s.s. e *A. sculptum* foram 1,9 e 2,0, respectivamente (Material Suplementar). As avaliações de modelos usando a Parcial ROC indicaram que as predições usando esses parâmetros foram melhores que modelos aleatórios (Material Suplementar).

No espaço geográfico, *A. cajennense* s.s. mostrou uma ampla distribuição potencial na Amazônia e zonas de transição Cerrado-Amazônia. O limite de distribuição de *Amblyomma sculptum* foi estimado um pouco mais ao sul, nos biomas Pantanal, Cerrado e Mata Atlântica (Figura 3).

Ao comparar as distribuições potenciais atuais e futuras, verificou-se que áreas adequadas para *A. cajennense* s.s. e *A. sculptum* (vermelho na Figura 3) será reduzida com base na projeção do modelo com transferência estrita (Transferência estrita, rosa nas Figuras 4 e 5).

No entanto, se os modelos incluem novos climas a partir de extrapolação, descobrimos que as espécies iram ampliar seus limites de distribuição em novos ambientes esperados para a região (Extrapolação e Pinçamento, rosa nas Figuras 4 e 5). Novos ambientes em ambos os modelos CCSM4 e HadGEM2-AO não correspondem às condições climáticas atuais (Novos ambientes em vermelho nas Figuras 4 e 5).

A nova avaliação climática confirmou que as predições pelo Maxent foram geradas corretamente em novas condições ambientais, apresentando resultados somente em climas análogos e sugerindo concordância na identificação de climas novos por Maxent e Exdet (Transferências estritas vs. Novos ambientes, rosa vs. cinza nas Figuras 4 e 5).

Dentro de áreas climáticas análogas, a previsão futura para *A. cajennense* s.s. foi restrita a pequenas áreas para CCSM4 no Cerrado e Amazônia e foi particularmente restrita no cenário de 2070 para HadGEM2-AO (Figura 4). A adequação futura predita para *A. sculptum* compreendeu uma área mais ampla do que para *A. cajennense* s.s., mas apenas a última espécie foi prevista para ocorrer ao norte da área de estudo (Figura 5).



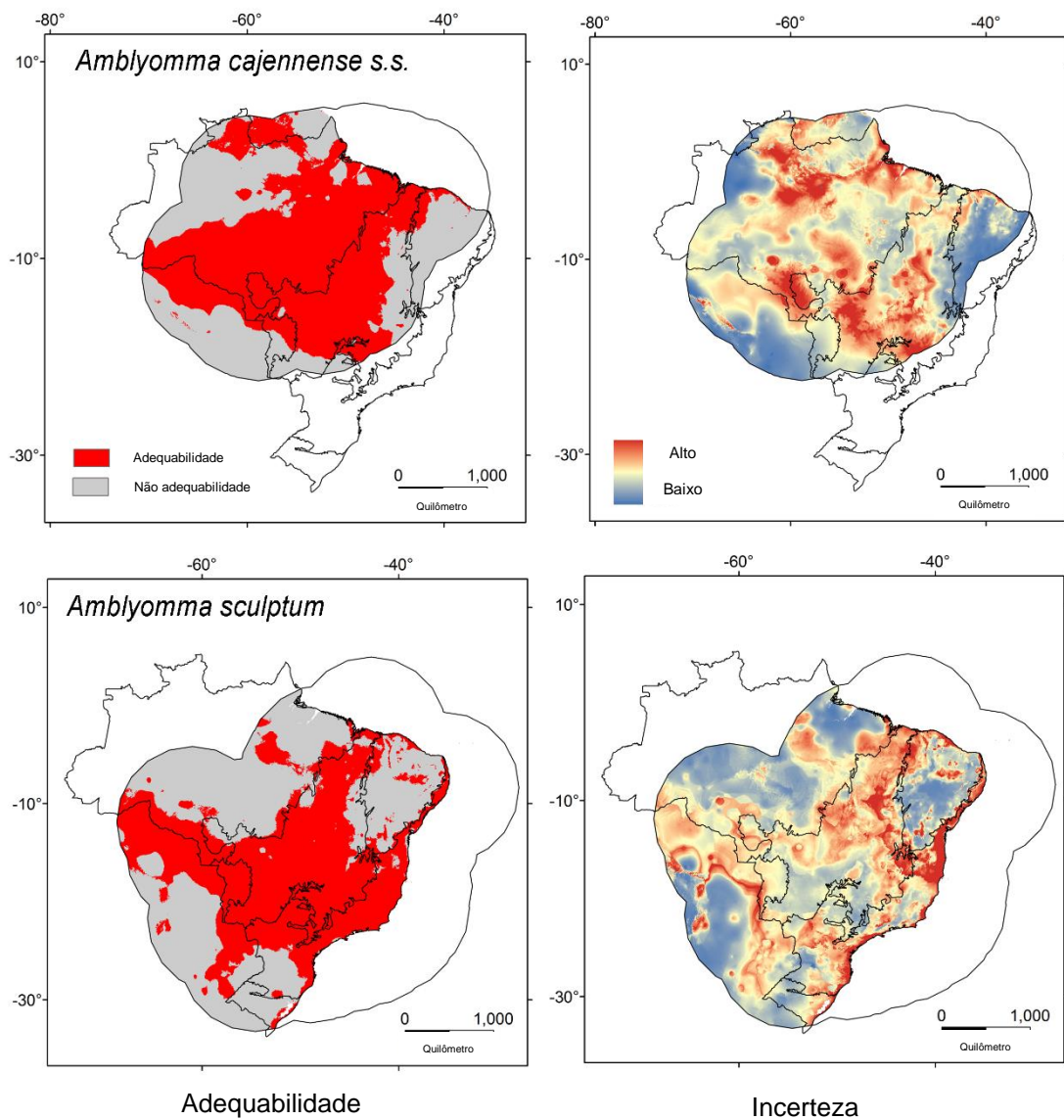


Figura 16 = Figura 3. Capítulo 3. Modelos ecológicos de nicho para *Amblyomma cajennense* s.s. e *Amblyomma sculptum* em condições climáticas atuais. Esquerda: áreas identificadas adequadas (vermelhas) e inadequadas (cinza) para cada espécie foram identificadas a partir da área de calibração M (buffer). À direita: áreas com alta (vermelha) e baixa (azul) incerteza também foram identificadas para fornecer mais informações durante a interpretação do modelo.

Modelos exploratórios descontrolados permitindo extrapolação mostraram amplas áreas de adequação nas áreas de dispersão potencial para ambas as espécies em todos os modelos futuros (Extrapolação nas Figuras 4 e 5). No entanto, os mapas Exdent mostraram áreas correspondentes a ambientes análogos (ou novos) nas áreas preconizadas pela extrapolação de Maxent, alertando assim a interpretação irrealista nessas regiões (Novos ambientes, áreas vermelhas Figuras. 4 e 5).

*Amblyomma cajennense* s.s.

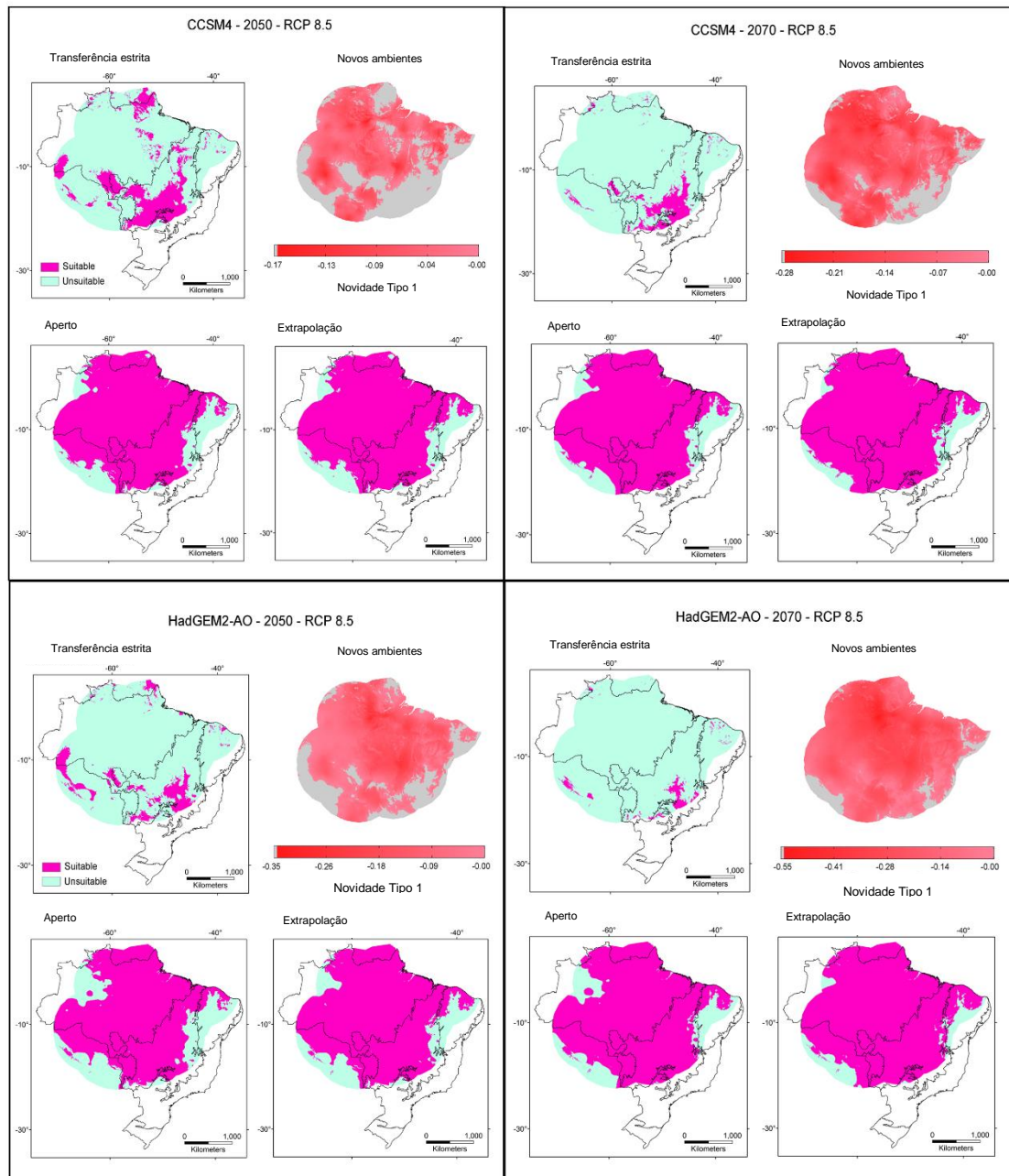


Figura 17 = Figura 4. Capítulo 3. Modelos ecológicos de nicho para *Amblyomma cajennense* s.s. em 2050 e 2070 de acordo com cenários climáticos futuros CCSM4 e HadGEM2-AO. Transferência restrita: Áreas adequadas (rosa) e inadequadas (azul claro) previstas para 2050 (esquerda) e 2070 (direita) em condições ambientais análogas entre clima atual e cenários climáticos futuros CCSM4 (parte superior) e HadGEM2-AO (parte

inferior). As previsões foram geradas em ambientes não análogos para evitar a extrapolação. Ambientes novos: Áreas com climas futuros que não estão atualmente disponíveis na área de estudo estão em vermelho (erro Tipo I). Áreas com ambientes análogos estão em cinza. Aperto: Modelos com função “Clamping” ativada para prever adequação (rosa) em novas condições climáticas. Extrapolação: Modelos com extrapolação ativadas em Maxent para prever adequação (rosa) em novas condições climáticas.

### *Amblyomma sculptum*

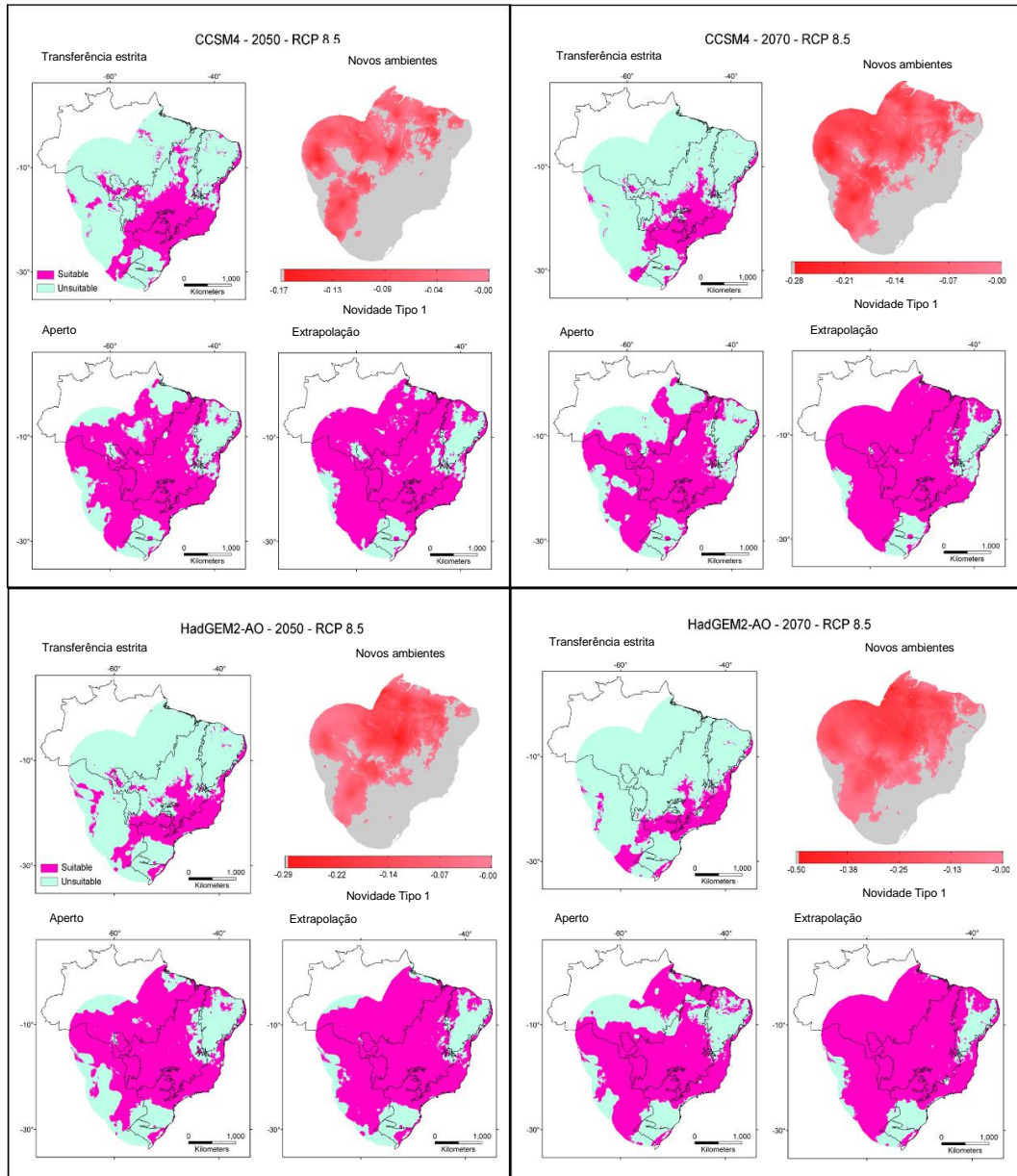


Figura 18 = Figura 5. Capítulo 3. Modelos ecológicos de nicho para *Amblyomma sculptum* em 2050 e 2070 de acordo com cenários climáticos futuros CCSM4 e HadGEM2-AO. Transferência restrita: Áreas adequadas (rosa) e inadequadas (azul claro) previstas para 2050 (esquerda) e 2070 (direita) em condições ambientais análogas entre clima atual e cenários climáticos futuros CCSM4 (parte superior) e HadGEM2-AO (parte inferior). As previsões foram geradas evitando a extrapolção. Ambientes novos: Áreas

com climas futuros que não estão atualmente disponíveis na área de estudo estão em vermelho (erro Tipo I). Áreas com ambientes análogos estão em cinza. Clampling: Modelos com função “Clamping” ativada para prever adequação (rosa) em novas condições climáticas. Extrapolação: Modelos com extrapolação ativadas em Maxent para prever adequação (rosa) em novas condições climáticas.

## Discussão

Os modelos para clima futuro restritos apenas às áreas climaticamente análogas e excluindo novos climas estimaram uma redução de áreas adequadas para *A. cajennense* s.s. e *A. sculptum* em contraste com outros estudos que propõem uma expansão da distribuição de carrapatos em clima futuro, como *Rhipicephalus bursa*, *R. turanicus* e *Hyalomma marginatum* na região do Mediterrâneo (Estrada-Peña e Venzal, 2007) e *Ixodes Ricinus* na região euro-asiática (Porretta et al., 2013).

Esforços recentes para uma exploração mais objetiva do efeito das alterações climáticas na ocorrência das doenças infecciosas sugerem que, ao utilizar métodos controlados e objetivos, as alterações climáticas resultariam em reduções inesperadas na distribuição de doenças transmitidas por vetores. Primeiro, Peterson (2009) relatou que a ocorrência da malária na África poderia ser reduzida se os vetores mudassem sua distribuição em resposta ao aquecimento do clima. Complementarmente, Ryan et al., (2015) previram uma diminuição de áreas adequadas para os vetores de malária na África. Posteriormente, Liu-Helmersson et al., (2014) propuseram que a capacidade dos vetores de transmitir o vírus da dengue seria reduzida com o aumento da temperatura esperada para os próximos anos. Estes resultados foram apoiados por achados recentes em experiências *in vivo*. Por exemplo, Kellermann et al., (2012) descobriram que as moscas *Drosophila* sp. são incapazes de se adaptar a temperaturas de aquecimento em condições laboratoriais. Finalmente, Murdoc et al., (2016) relataram que incrementos de

temperatura reduzem a competência vetorial de vetores de malária em experimentos laboratoriais.

São necessários mais esforços para compreender os efeitos potenciais das alterações climáticas na epidemiologia das doenças transmitidas por carrapatos. Informar os serviços de saúde e os tomadores de decisão das previsões incertas, sugerindo aumentos na distribuição de vetores, pode resultar na inadequada priorização de áreas para intervenções.

Modelos de nicho ecológico para *A.cajennense* s.s. e *A. sculptum*, considerando as condições atuais, apresentaram uma impressionante heterogeneidade espacial nas incertezas, tanto em áreas adequadas quanto nas inadequadas. Incluímos mapas de variabilidade nas previsões para destacar as áreas com incerteza que devem ser consideradas com especial cautela. A principal incerteza atribuída aos modelos de distribuição atuais está relacionada à necessidade de uma relação tempo e espaço coerente entre as ocorrências e os dados ambientais utilizados durante a calibração do modelo.

A qualidade das ocorrências é outra importante fonte de incerteza nos modelos de nicho ecológico (Beale et al., 2012). Nesse sentido, nosso estudo utilizou informações de distribuição das espécies com extrema precaução para garantir precisão na geolocalização e identificação das espécies (Martins et al., 2016). Erros de georreferenciamento e inclusão de ocorrências falsas positivas também adicionariam erro ao processo de calibração, incrementando a incerteza. A seleção de variáveis também pode contribuir para gerar incerteza. Por exemplo, o uso de muitas variáveis altamente correlacionadas resultaria em modelos enviesados (Peterson, 2014). Para evitar isso, um número reduzido de variáveis ambientais não correlacionadas foi utilizado no presente estudo. Finalmente, diferentes algoritmos podem gerar resultados diferentes (Qiao et al., 2015). Realizamos uma série de modelos para identificar os coeficientes de regularização com melhor ajuste aos nossos dados. Uma fonte adicional de incerteza é a predição em novas áreas com base no comportamento extrapolativo de modelos em condições além da faixa de valores disponíveis nos dados de calibração.

As estimativas de previsão de incertezas fornecem informações para identificar áreas com maior precisão para a tomada de decisão. Aqui, incertezas aparentemente estavam associadas a regiões com baixo número de registros. Nossos mapas de adequação e incerteza poderiam ser utilizados em conjunto para identificar áreas onde a febre maculosa não é relatada ainda, mas o nosso modelo prevê com alta precisão adequação para os vetores. Por outro lado, os locais previstos, mas com alta incerteza, devem ser considerados com cautela ao distribuir recursos de saúde pública. A necessidade de relatar a incerteza do modelo em um contexto espacial é uma prática recente na modelagem de nichos ecológico de doenças infecciosas (Peterson e Samy 2016) e deve ser adotada como condição *sine qua non* ao mapear o risco de transmissão da doença. As autoridades de saúde pública, bem como revisores de revistas científicas, poderiam ajudar na tarefa de tornar os mapas de incerteza uma condição essencial dos mapas atuais e futuros da distribuição potencial dos vetores.

Espera-se que os aumentos de temperatura ocorram nos próximos anos (IPCC 2007) e as projeções mostram que é provável que eventos de intensa precipitação aumentem na maioria das regiões (IPCC, 2013). Estas mudanças climáticas podem afetar a ecologia e a distribuição dos carrapatos do complexo *A. cajennense* no Brasil. As previsões futuras de distribuição geográfica dos carrapatos geralmente mostram expansão para o norte em condições de aumento de temperaturas e diminuição da precipitação (Estrada-Peña, 2008). No entanto, as mudanças de precipitação são mais difíceis de prever devido a incertezas nas projeções do hidroclima (Ljungqvist et al., 2016).

Vários fatores estão envolvidos na epidemiologia das doenças transmitidas por carrapatos além da adequação climática para vetores (Estrada-Peña e Venzal, 2007). Embora os modelos de nicho ecológico possam identificar condições abióticas adequadas para espécies de vetores, a escala geográfica real ocupada por uma espécie pode ser menor do que a distribuição potencial devido à presença de predadores, competidores e outros limitadores como barreiras à dispersão (Soberón e Peterson, 2005).



No presente trabalho nós não utilizamos tais interações bióticas. Modelos ecológicos de nicho considerando vetores, hospedeiros e patógenos poderiam explicar melhor os cenários presentes e futuros de doenças transmitidas por carrapatos (Atkinson et al., 2012). Sendo assim, os passos futuros na estimativa da distribuição de carrapatos e risco de doenças transmitidas por estes vetores devem considerar a incidência de casos humanos e a distribuição de hospedeiros dos carrapatos, enriquecendo assim as estimativas de risco (Peterson, 2014).

Nossas estimativas não incluíram as interações parasito-hospedeiro. Por exemplo, estes carrapatos podem parasitar uma variedade de vertebrados em seu ciclo de vida. Durante as condições fora do hospedeiro, fêmeas ingurgitadas de *A. cajennense* s.s. colocam ovos no solo, onde as larvas eclodem e podem passar vários meses antes de procurar um hospedeiro (Labruna et al., 2003; Cabrera e Labruna, 2009). Consequentemente, tanto o ovo como as fases larvais podem ser componentes vulneráveis do ciclo de vida em termos de resposta a condições ambientais externas (Estrada-Peña et al., 2016).

Em conclusão, áreas adequadas para *A. cajennense* s.s. e *A. sculptum* podem diminuir em cenários de mudanças climáticas, considerando a não adaptação desses carrapatos em cenários de novos climas. Estudos anteriores que antecipam expansões de distribuições de vetores devido à mudança climática devem ser considerados com cautela, uma vez que assumem uma rápida adaptação evolutiva das espécies a climas novos.

## Referências

Vide o item 8

## Materiais suplementares

Figura 19. Material Suplementar S1. Capítulo 3. I) Resumo da análise da componente principal mostrando as variáveis empregadas e os autovetores para os quatro primeiros componentes para as espécies de carrapatos. II) Particionamento de dados para a avaliação do modelo. Avaliação (pontos azuis) e ocorrências de calibração (pontos verdes). As linhas representam os quatro quadrantes (isto é, dois para calibração e dois para avaliação como descrito por Poo-Muñoz et al., (2014)). III) Avaliações parciais ROC mostrando que os valores da razão AUC dos dados (linha azul) eram diferentes dos valores aleatórios (linha vermelha).

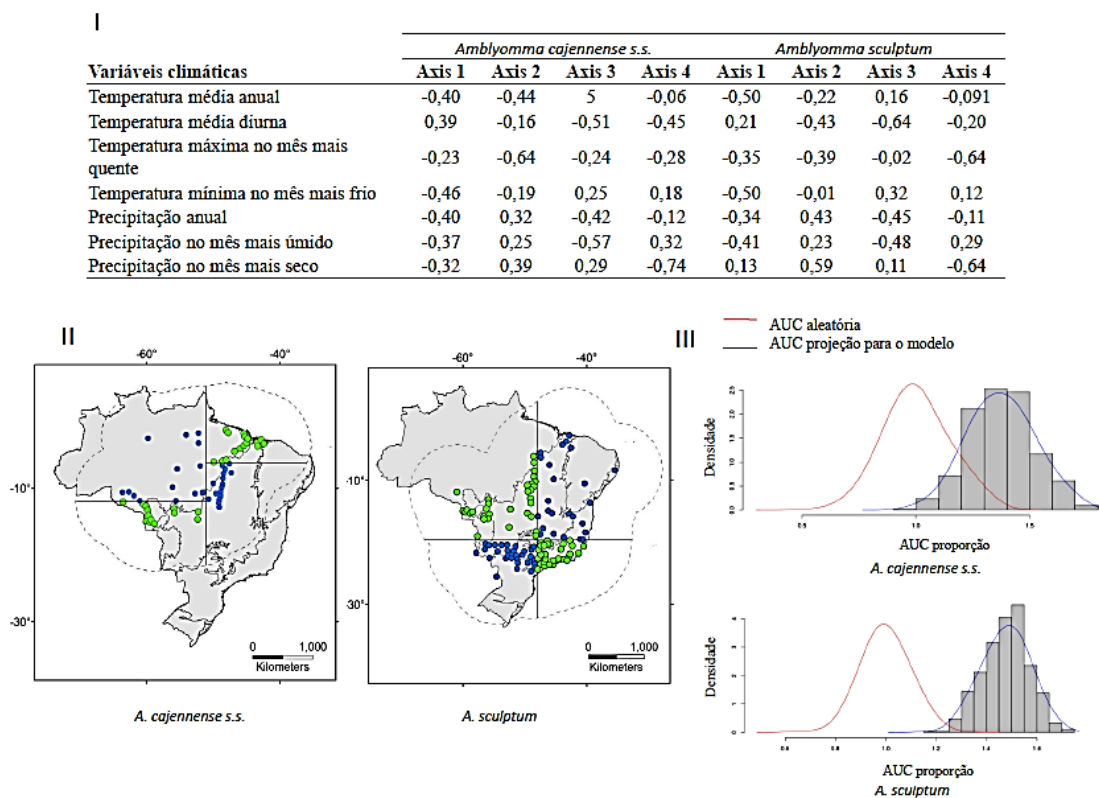
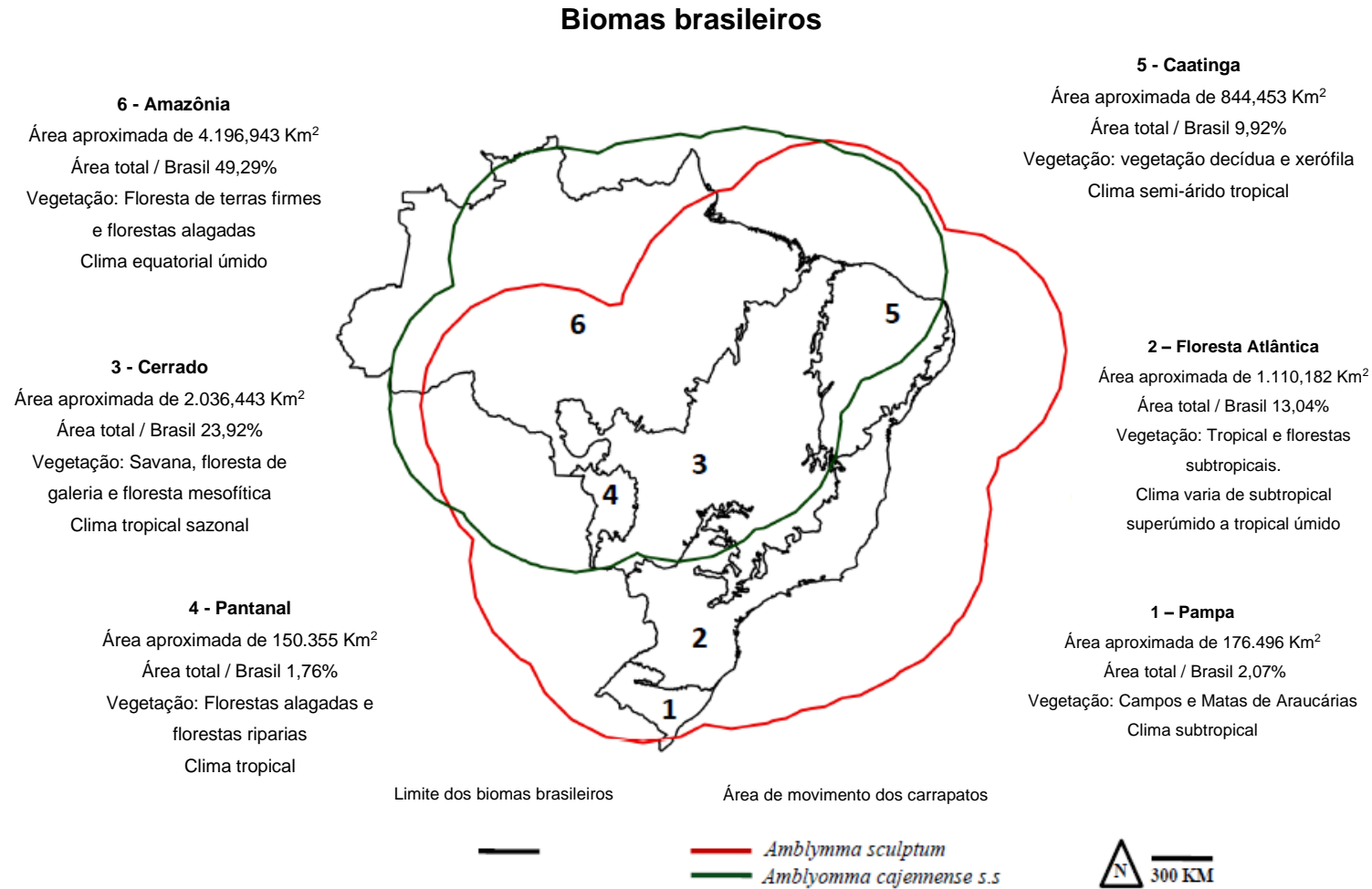


Tabela 7. Material Suplementar S2. Capítulo 3. Avaliação de modelos de calibração com base no Critério de Informação de Akaike com uma correção de tamanhos finitos de amostra (AICc). X = excluído devido à presença de mais parâmetros do que ocorrências durante a avaliação. Os coeficientes de regularização utilizados estão em negrito.

Coeficientes de regularização	<i>Amblyomma cajennense s.s.</i>			<i>Amblyomma sculptum</i>		
	<i>Probabilidade Log</i>	<i>Parâmetros</i>	<i>AICc</i>	<i>Probabilidade Log</i>	<i>Parâmetros</i>	<i>AICc</i>
0.1	-693,46	82	x	-1332,54	186	x
0.2	-702,83	61	x	-1348,53	162	x
0.3	-706,88	52	2305,20	-1368,33	144	x
0.4	-709,56	43	1741,63	-1387,17	129	x
0.5	-712,00	40	1676,64	-1407,30	108	4841,68
0.6	-713,60	31	1560,07	-1425,90	94	3701,30
0.7	-714,60	27	1530,46	-1439,95	85	3456,02
0.8	-715,72	28	1539,83	-1453,21	68	3219,49
0.9	-716,78	27	1534,82	-1459,64	56	3129,51
1	-718,02	27	1537,30	-1465,39	48	3091,23
1.1	-719,09	22	1509,54	-1469,75	42	3069,23
1.2	-720,20	20	1501,94	-1473,70	41	3072,46
1.3	-721,30	19	1499,61	-1475,43	34	3046,23
1.4	-717,64	17	1483,86	-1477,36	35	3054,03
1.5	-717,98	14	1473,31	-1478,38	31	3040,81
1.6	-718,29	17	1485,17	-1479,56	27	3029,21
1.7	-718,60	15	1478,12	-1480,69	29	3038,30
1.8	-718,87	13	1471,66	-1481,84	26	3030,48
<b>1.9</b>	-719,09	10	<b>1462,67</b>	-1483,15	26	3033,08
<b>2.0</b>	-719,34	10	1463,18	-1483,95	24	<b>3028,29</b>

Figura 20. Material Suplementar S3. Capítulo 3. Detalhes sobre os biomas brasileiros.



## 6. DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ambas as abordagens aplicadas no estudo buscaram entender de forma complementar os diversos aspectos ecoepidemiológicos relacionados à ocorrência da FM no Brasil.

Quando analisamos a casuística epidemiológica da doença verificamos o aumento do número de casos suspeitos e a ascendente taxa de letalidade observada nos últimos anos, registrada principalmente na região sudeste do país.

Este estudo inclui novas áreas de ocorrência no mapa de distribuição da FM no Brasil. O MS incorporou ao programa de vigilância epidemiológica o processo de investigação dos ambientes da febre maculosa. Durante este processo, entre os anos de 2011 a 2015, uma série de capacitações e materiais instrucionais tem fortalecido o sistema de vigilância da doença e essa iniciativa tem desencadeado maior sensibilidade ao sistema de vigilância, resultando em maior capacidade diagnóstica para FM (Oliveira et al., 2015 e 2016a).

Casos letais foram identificados em novas áreas, indicando a ocorrência de *Rickettsia rickettsii* com consequente maior potencial de risco para o agravamento de casos e necessidade continua do processo de promoção para saúde e sensibilização da classe médica (Oliveira et al., 2016a).

Estudo recente que avaliou os conhecimentos e as atitudes de prevenção da FM em profissionais do SUS verificou que as estratégias de vigilância epidemiológica não são desenvolvidas em conjunto com a assistência médica e que as ações de prevenção e controle ocorrem de forma pontual, somente no momento da ocorrência de casos (Oliveira et al., 2016c). Dado o fato da FM ser uma doença de ocorrência esporádica e apresentar sintomatologia inespecífica, as ações de vigilância em saúde devem ter caráter permanente.

Foi observado que o preenchimento do FNI é inadequado, onde vários campos importantes para algumas análises epidemiológicas têm baixa completitude o que fragiliza e limita o desenvolvimento de alguns estudos epidemiológicos.

A defasagem deste instrumento de coleta de dados limita a realização de algumas análises importantes. Com uma década de uso, desde a sua construção, este instrumento de coleta de dados não acompanhou e incorporou o conhecimento recente sobre o perfil da doença.

Com a identificação da *Rickettsia* sp Mata Atlântica, causando quadros clínicos mais brandos e diferenciados, faz-se necessário a inclusão de novos campos no FNI, que possibilitaria uma melhor interpretação e avaliação dos dados epidemiológicos das distintas riquetsias.

A incorporação de campos relativos ao tratamento (data do início do tratamento e especificidade do fármaco) possibilitaria o desenvolvimento de análises mais eficientes na avaliação da qualidade da assistência médica dada a casos de FM como preditor de evolução clínica.

Este FNI também não contempla informação do diagnóstico laboratorial pela técnica de PCR, impossibilitando algumas análises que permitiriam selecionar casos de FM com a identificação direta do agente etiológico.

Quando analisamos preditores de evolução fatal, verificamos um perfil de gravidade bastante preocupante, seja pela frequência de hospitalizações mesmo em casos que evoluíram para cura, ou pela taxa de letalidade observada ou pela elevada frequência de complicações clínicas habitualmente encontradas em pacientes críticos.

O estudo detectou antecedentes epidemiológicos e sinais clínicos que foram considerados como fatores protetores para o óbito, além de fornecer um conjunto de preditores de evolução fatal, que quando identificados, poderão ser utilizados como elemento para tomada de decisão durante a assistência médica, incluindo-se a necessidade de referenciamento para serviços de saúde de maior complexidade e a indicação de internação em unidades de terapia intensiva.

Os dados epidemiológicos apresentados poderão subsidiar o processo de sensibilização dos serviços de saúde, para que ocorra uma maior, oportuna e adequada suspeita clínica.

Os antecedentes epidemiológicos deverão ser avaliados na prática médica e os profissionais de vigilância epidemiológica deverão preencher os formulários de notificação e investigação com mais cautela, pois estes, são de extrema importância para as políticas públicas de saúde.

Na abordagem espacial que analisou o nicho ecológico dos carrapatos vetores da doença, nossa exploração indicou amplas áreas adequadas para *A. cajennense* s.s. e *A. sculptum* em cenários atuais, mas que foram reduzidas quando os modelos foram projetados para as condições futuras.

Nosso estudo inova por apresentar uma metodologia que considera as boas práticas da modelagem espacial e avalia com rigor aspectos relacionados aos erros inerentes ao processo de modelagem do nicho ecológico. Não menos importante é a necessidade de relatar a incerteza dos modelos de adequabilidade espacial para espécies de vetores de importância médica (Peterson e Samy 2016). Visto que interpretações equivocadas de modelos de adequabilidade podem gerar desperdício de recursos públicos nas ações de vigilância em saúde.

As autoridades de saúde pública, bem como revisores de revistas científicas, poderiam ajudar na tarefa de tornar os mapas de incerteza uma condição essencial dos mapas atuais e futuros da distribuição potencial dos vetores.

Os resultados que apresentamos mostraram que se os carrapatos do Complexo *Amblyomma cajennense* não apresentarem uma capacidade adaptativa para sobreviver em novos climas, projetados para as próximas décadas, sofrerão com o processo de extinção em algumas áreas. Este processo consequentemente poderá influenciar na distribuição futura da FM.

Vários fatores estão envolvidos na epidemiologia das doenças transmitidas por carrapatos e estudos futuros deverão considerar além da adequação climática, a presença de predadores, competidores e outros limitadores da dispersão destes vetores.

Todas as análises que foram desenvolvidas neste estudo contemplaram dados de domínio público e programas computacionais de acesso livre e gratuito. Assim, seria de grande relevância que os profissionais da saúde, nas distintas esferas gerenciais do SUS, replicassem estes métodos no seu contexto de trabalho local. O desenvolvimento de estudos focalizados poderia contribuir para o aprimoramento dos sistemas de vigilância epidemiológica e assistência médica, reduzindo parte das limitações que um estudo desta abrangência geográfica assume.

Assim ambas as ferramentas mostram-se importantes e buscam fornecer indicações de áreas vulneráveis o que possibilitará a predição, prevenção e priorização de intervenções e consequentemente a redução da morbimortalidade por FM no Brasil.



## 7. CONCLUSÃO

O número de notificações de FM nos últimos anos tem aumentado, juntamente com a taxa de letalidade, evidenciando a gravidade dos casos da FM, em particular na região Sudeste do Brasil.

A FM foi identificada em novas áreas do Brasil, nos estados do Mato Grosso do Sul e Rondônia, regiões Centro-Oeste e Norte, áreas até então consideradas silenciosas quanto a presença da doença.

Ser morador da zona urbana, relatar a presença de carrapato e apresentar o sinal clínico de linfadenopatia são fatores protetores para evolução fatal de FM.

Hipotensão, choque, convulsão, estupor e coma são preditores de evolução fatal para FM.

Carrapatos do Complexo *Amblyomma cajennense* apresentam ampla área de adequabilidade bioclimática no território brasileiro.

Os carrapatos do Complexo *Amblyomma cajennense* terão suas áreas de ocorrência reduzidas em cenários de mudanças climáticas, com consequente restrição da área de risco para transmissão da febre maculosa no Brasil, se considerarmos a teoria de conservação de nicho.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anderson RP. A framework for using niche models to estimate impacts of climate change on species distributions. *Ann N Y Acad Sci.* 2013; 1297,8-28.

Angerami RN, Resende MR, Feltrin A., Katz G, Nascimento EM, Stucchi RS, Silva LJ. Brazilian spotted fever: a case series from an endemic area in southeastern Brazil: epidemiological aspects. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1078(1):170-172.

Angerami RN, Silva AMR, Nascimento EM, Colombo S, Wada MY, Santos FCP, Mancini DM, Oliveira RC, Katz G, Martins EC, Silva LJ. Brazilian spotted fever: two faces of a same disease? A comparative study of clinical aspects between an old and a new endemic area in Brazil. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15 Suppl. 2:207-208.

Angerami RN, Câmara M, Pacola MR, Rezende RC, Duarte RM, Nascimento EM, Colombo S, Santos FC, Leite RM, Katz G, Silva LJ. Features of Brazilian spotted fever in two different endemic areas in Brazil. *Ticks Tick Borne Dis.* 2012; 3, 346-348.

Almeida AP, Cunha LM, Bello AC, da Cunha AP, Domingues LN, Leite RC, Labruna MB. A novel *Rickettsia* infecting *Amblyomma dubitatum* ticks in Brazil. *Ticks Tick Borne Dis.* 2011; 2(4):209-212.

Atkinson SF, Sarkar S, Aviña A, Schuermann JA, Williamson P. Modelling spatial concordance between Rocky Mountain spotted fever disease incidence and habitat probability of its vector *Dermacentor variabilis* (American dog tick). *Geospat Health.* 2012; 7(1):91-100.

Aung AK, Spelman DW, Murray RJ, Graves S. Rickettsial infections in Southeast Asia: Implications for local populace and febrile returned travelers. *Am J Trop Med Hyg* . 2014; 91(3):451-460.

Batista FG, Silva DM, Green KT, Tezza LB, Vasconcelos SP, Carvalho SG, Silveira I, Moraes-Filho J, Labruna MB, Fortes FS, Molento MB. Serological survey of *Rickettsia* sp. in horses and dogs in a non-endemic area in Brazil. *Rev Bras Parasitol Vet*. 2010; 19(4):205-9.

Barbieri ARM, Filho JM, Nieri-Bastos FA, Souza JC Jr, Szabó MP, Labruna MB. Epidemiology of *Rickettsia* sp. strain Atlantic rainforest in a spotted fever-endemic area of southern Brazil. *Ticks Tick Borne Dis*. 2014; 5(6):848-53.

Barbieri JM, da Rocha CM, Bruhn FR, Cardoso DL, Pinter A, Labruna MB. Altitudinal Assessment of *Amblyomma aureolatum* and *Amblyomma ovale* (Acari: Ixodidae), Vectors of Spotted Fever Group Rickettsiosis in the State of São Paulo, Brazil. *J Med Entomol*. 2015;52(5):1170-4.

Bayles BR, Evans G, Allan BF. Knowledge and prevention of tick-borne diseases vary across an urban-to-rural human land-use gradient. *Ticks Tick Borne Dis*. 2013; 4(4):352-8.

Barros-Battesti DM, Arzua M, Bechara GH. Carrapatos de importância médico-veterinária da região neotropical: um guia ilustrado para identificação de espécies. São Paulo: Vox; ICTTD-3; Butantan, 2006. 223 p.

Barros-Silva PMR, Pereira SC, Fonseca LX, Maniglia FVP, Oliveira SV, Caldas EP. Febre maculosa: uma análise epidemiológica dos registros do sistema de vigilância do Brasil. *Sci Plena*. 2014a;10(4):047501.

Barros-Silva PMR, Fonseca LX, Carneiro ME, Araújo-Vilges KM, Oliveira SV, Gurgel-Gonçalves R. Occupational risk of spotted fever: an evaluation of

knowledge, attitudes and prevention practices among veterinary medicine students. *Rev Patol Trop*. 2014b; 43(4):389-397.

Barve N, Barve V, Jiménez-Valverde A, Lira-Noriega A, Maher SP, Peterson AT, Soberón J, Villalobos F. The crucial role of the accessible area in ecological niche modeling and species distribution modeling. *Ecol. Model*. 2011; 222 (11): 1810-1819.

Beati L, Nava S, Burkman EJ, Barros-Battesti DM, Labruna MB, Guglielmone, AA, Abraham G-Cáceres, Guzmán-Cornejo CM, León R, Durden LA, Faccini JL. *Amblyomma cajennense* (Fabricius, 1787) (Acari: Ixodidae), the Cayenne tick: Phylogeography and evidence for allopatric speciation. *BMC Evol Biol*. 2013; 9;13:267.

Beale CM, Lennon JJ. Incorporating uncertainty in predictive species distribution modelling. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2012; 19; 367(1586): 247-258.

Belle EA, King SD, Griffiths BB, Grant LS. Epidemiological investigation for arboviruses in Jamaica, West Indies. *Am J Trop Med Hyg*. 1980; 29(4):667-75.

Bell DR, Berghaus RD, Patel S, Beavers S, Fernandez I, Sanchez S. Seroprevalence of tick-borne infections in military working dogs in the Republic of Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2012; 12(12):1023-30.

Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, Dahlgren FS, Drexler NA, Dumler JS, Folk SM, Kato CY, Lash RR, Levin ML, Massung RF, Nadelman RB, Nicholson WL, Paddock CD, Pritt BS, Traeger MS. Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever and Other Spotted Fever Group Rickettsioses, Ehrlichioses, and Anaplasmosis - United States. *MMWR Recomm*. 2016; Rep. 13, 1-44.

Brites-Neto J, Brasil J, Duarte KMR. Epidemiological surveillance of capybaras and ticks on warning area for Brazilian spotted fever. *Veterinary World*. 2015; 8(9):1143-1149.

Brouqui P, Parola P, Fournier P, Raoult D. Spotted fever rickettsioses in southern and eastern Europe. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007; 49(1):2-12.

Butler AD, Sedghi T, Petrini JR, Ahmadi R. Tick-borne disease preventive practices and perceptions in an endemic area. *Ticks Tick Borne Dis*. 2016; 7(2):331-7.

Cascio A, Colomba C, Antinori S, Paterson DL, Titone L. Clarithromycin versus azithromycin in the treatment of Mediterranean spotted fever in children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2002; 34(2):154-8.

Cabrera RR, Labruna MB. Influence of photoperiod and temperature on the larval behavioral diapause of *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol*. 2009; 46(6):1303-9.

Centers for Disease Control and Prevention 2016. Rocky Mountain Spotted Fever. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, 2015. Available in: <http://www.cdc.gov/rmsf>

Caceres L, Nunez AM. Segunda Comunicación Nacional sobre Cambio Climático. Ministerio de Ambiente. Ecuador. 2011; 263 pp.

Chapman AS, Bakken JS, Folk SM, Paddock CD, Bloch KC, Krusell A, Sexton DJ, Buckingham SC, Marshall GS, Storch GA, Dasch GA, McQuiston JH, Swerdlow DL, Dumler SJ, Nicholson WL, Walker DH, Ereemeeva ME, Ohl CA, Tickborne Rickettsial Diseases Working Group and CDC. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever,

ehrlichioses, and anaplasmosis - United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. MMWR Recomm. 2006; Rep.55, 1-27

Chen LF, Sexton DJ. What's new in Rocky Mountain spotted fever? Infect Dis Clin North Am. 2008; 22(3):415-32.

Crisp MD, Arroyo MT, Cook LG, Gandolfo MA, Jordan GJ, McGlone MS, Weston PH, Westoby M, Wilf P, Linder HP. Phylogenetic biome conservatism on a global scale. Nature. 2009; 9;458(7239):754-756.

Cunha NC, Fonseca AH, Rezende J, Rozental T, Favacho ARM, Barreira JD, Massard CL, Lemos ERS. First identification of natural infection of *Rickettsia rickettsii* in the *Rhipicephalus sanguineus* tick, in the State of Rio de Janeiro. Pesq Vet Bras. 2009; 29(2):105-108.

D'Auria SRN, Camargo MC, Pacheco RC, Savani ES, Dias MA, da Rosa AR, de Almeida MF, Labruna MB. Serologic survey for rickettsiosis in bats from Sao Paulo City, Brazil. Vector Borne Zoonotic Dis. 2010; 10(5):459-63.

Dantas-Torres F. Rocky Mountain spotted fever. Lancet Infect Dis. 2007; 7(11):724-732.

Dantas-Torres F, Aléssio FM, Siqueira DB, Mauffrey JF, Marvulo MF, Martins TF, Moraes-Filho J, Camargo MC, D'Auria SR, Labruna MB, Silva JC. Exposure of small mammals to ticks and rickettsiae in Atlantic Forest patches in the metropolitan area of Recife, North-eastern Brazil. Parasitology. 2012; 139(1):83-91.

Dantas-Torres F. Climate change, biodiversity, ticks and tick-borne diseases: The butterfly effect. Int J Parasitol Parasites Wildl. 2015; 4(3):452-61.

de Almeida DN, Favacho AR, Rozental T, Barcaui H, Guterres A, Gomes R, Levis S, Coelho J, Chebabo A, Costa LC, Andrea S, Barroso PF, de Lemos ERS. Fatal spotted fever group rickettsiosis due to *Rickettsia conorii conorii* mimicking a hemorrhagic viral fever in a South African traveler in Brazil. Ticks Tick Borne Dis. 2010; 1(3):149-150.

de Almeida, RFC, Garcia MV, Cunha RC, Matias J, Silva EA, Matos MFC, Andreotti R. Ixodid fauna and zoonotic agents in ticks from dogs: First report of *Rickettsia rickettsii* in *Rhipicephalus sanguineus* in the state of Mato Grosso do Sul, mid-western Brazil. Exp Appl Acarol. 2013; 60(1):63-72.

Descamps S. Winter temperature affects the prevalence of ticks in an Arctic seabird. PLoS ONE. 2013; .8:e65374

Del Fiol FS, Junqueira FM, Rocha MC, Toledo MI, Filho SB. Rocky Mountain spotted fever in Brazil. Rev Panam Salud Publica. 2010;27(6):461-6.

Del Guercio VM, Rocha MMM, Melles HHB, de Lima VCL, Pignatti MG. Febre maculosa no município de Pedreira, SP, Brasil. Inquérito sorológico. Rev Soc Bras Med Trop. 1997; 30(1):47-52.

Departamento de Informática do SUS. DATASUS 2016. Download do TabWin. Available in: <http://datasus.saude.gov.br/download-do-tabwin>

Díaz JS, Cataño JC. Fiebre manchada de lãs montañas rocosas: ni tan manchada ni tan montañosa como pensábamos. Infectio. 2010;14(4): 264-76.

Domingos A, Antunes S, Borges L, Rosário VE. Approaches towards tick and tick-borne diseases control. Rev Soc Bras Med Trop. 2013; 46(3):265-9.

Eldin C, Parola P. Rickettsioses as causes of CNS infection in southeast Asia. Lancet Glob Health. 2015; 3(2):e67-e68.

Elith J, Phillips SJ, Hastie T, Dudik M, Chee YE, Yates CJ. A statistical explanation of MaxEnt for ecologists. *Divers. Distrib.* 2011; 17(1):43-57.

Escobar LE, Ryan SJ, Stewart-Ibarra AM, Finkelstein JL, King CA, Qiao H, Polhemus ME. A global map of suitability for coastal *Vibrio cholerae* under current and future climate conditions. *Acta Trop.* 2015; 149, 202-211.

Eremeeva ME, Dasch GA. Challenges posed by tick-borne rickettsiae: eco-epidemiology and public health implications. *Front Public Health.* 2015; 3:55.

Eremeeva ME, Klemt RM, Santucci-Domotor LA, Silverman DJ, Dasch GA. Genetic analysis of isolates of *Rickettsia rickettsii* that differ in virulence. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 990:717-22.

Estrada-Peña A, Venzal JM. Climate niches of tick species in the Mediterranean region: modeling of occurrence data, distributional constraints, and impact of climate change. *J Med Entomol.* 2007; 44(6):1130-1138.

Estrada-Peña A. Climate, niche, ticks, and models: What they are and how we should interpret them. *Parasitol Res.* 2008; 103 Suppl 1:S87-95.

Estrada-Peña A, Ayllón N, de la Fuente J. Impact of climate trends on tick-borne pathogen transmission. *Front Physiol.* 2012; 27:3:64.

Estrada-Peña A, Estrada-Sánchez A, Estrada-Sánchez D, de la Fuente J. Assessing the effects of variables and background selection on the capture of the tick climate niche. *Int J Health Geogr.* 2013; 26:12:43.

Estrada-Peña A, Ostfeld RS, Peterson AT, Poulin R, De la Fuente J. Effects of environmental change on zoonotic disease risk: An ecological primer. *Trends in Parasitology.* 2014a; 30(4):205-214.



Estrada-Peña A, Estrada-Sánchez A, de la Fuente J. A global set of Fourier-transformed remotely sensed covariates for the description of abiotic niche in epidemiological studies of tick vector species. *Parasit Vectors*. 2014b; 2,7:302.

Estrada-Peña A, Tarragona EL, Vesco U, Meneghi D, Mastropaolo M, Mangold AJ, Guglielmone AA, Nava S. Divergent environmental preferences and areas of sympatry of tick species in the *Amblyomma cajennense* complex (Ixodidae). *Int J Parasitol*. 2014c; 44(14):1081-1089.

Estrada-Peña A, Estrada-Sánchez A, Estrada-Sánchez D. Methodological caveats in the environmental modelling and projections of climate niche for ticks, with examples for *Ixodes ricinus* (Ixodidae). *Vet Parasitol*. 2015; 208(1-2):14-25

European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological situation of rickettsioses in EU/EFTA countries. Technical Report, 2013. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Rickettsioses\\_2010\\_final.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Rickettsioses_2010_final.pdf).

Faccini-Martínez Á.A, García-Álvarez L, Hidalgo M, Oteo JA. Syndromic classification of rickettsioses: An approach for clinical practice. *Int J Infect Dis*. 2014; 28:126-39.

Favacho ARM, Rozental T, Calic SB, Scofield MAM, Lemos ERS. Fatal Brazilian spotless fever caused by *Rickettsia rickettsii* in a dark-skinned patient. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2011; 44(3):395-396.

Freitas MC, Grycajuk M, Molento MB, Bonacin J, Labruna MB, Pacheco Rde C, Moraes-Filho J, Deconto I, Biondo AW. Brazilian spotted fever in cart horses in a non-endemic area in Southern Brazil. *Rev Bras Parasitol Vet*. 2010; 19(2):130-1.

Fischer D, Thomas SM, Suk JE, Sudre B, Hess A, Tjaden NB, Beierkuhnlein C, Semenza JC. Climate change effects on Chikungunya transmission in Europe: Geospatial analysis of vector's climatic suitability and virus temperature requirements. *Int J Health Geogr.* 2013; 12, 1-12.

Gehrke FS, Gazeta GS, Souza ER, Ribeiro A, Marrelli MT, Schumaker TT. *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia felis* and *Rickettsia* sp. TwKM03 infecting *Rhipicephalus sanguineus* and *Ctenocephalides felis* collected from dogs in a Brazilian spotted fever focus in the State of Rio De Janeiro/Brazil. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15 Suppl 2:267-8.

Gonçalves AJR, Lopes PFA, Melo JCP, Pereira AA, Pinto AMM, Lazera MS et al. Rickettsioses - a propósito de quatro casos diagnosticados no Rio de Janeiro de febre maculosa brasileira. *F Méd (BR)* 1981; 82:127-134

Gray JS, Dautel H, Estrada-Peña A, Kahl O, Lindgren E. Effects of climate change on ticks and tick-borne diseases in Europe. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2009; 2009:593232.

Guedes E, Leite RC, Prata MCA, Pacheco RC, Walker DH, Labruna MB. Detection of *Rickettsia rickettsii* in the tick *Amblyomma cajennense* in a new Brazilian spotted fever-endemic area in the state of Minas Gerais. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100:841-845.

Guerra M, Walker E, Jones C, Paskewitz S, Cortinas MR, Stancil A, Beck L, Bobo M, Kitron U. Predicting the risk of Lyme disease: Habitat suitability for *Ixodes scapularis* in the north central United States. *Emerg Infect Dis.* 2002; 8(3):289-97.

Grinnell J. The niche-relationships of the California thrasher. *Auk.* 1917; 34:427-433.

Guglielmone AA., Estrada-Peña A, Keirans JE, Robbins RG. Ticks (Acari: Ixodida) of the Neotropical Zoogeographic Region. Special Publication, International Consortium on Ticks and Tick-Borne Diseases 2003. (ICTTD-2), Atlanta, Houten.

Guglielmone AA, Beati L, Barros-Battesti DM, Labruna MB, Nava S, Venzal JM, Mangold AJ, Szabó MJP, Martins JR, González Acuña D, Estrada-Peña A. Ticks (Ixodidae) on humans in South America. Exp Appl Acarol. 2006; 40,83-100.

Gurgel-Gonçalves R, Galvão C, Costa J, Peterson ATP. Geographic Distribution of Chagas Disease Vectors in Brazil Based on Ecological Niche Modeling. J Trop Med. 2012; 2012:705326..

Harris RMB, Grose MR, Lee G, Bindoff NL, Porfirio LL, Fox-Hughes P. Climate projections for ecologists. Wiley Interdisciplinary Reviews: Climate Change. 2014; 5:621-637.

Hijmans RJ, Cameron SE, Parra J, Jones PG, Jarvis A. Very high resolution interpolated climate surfaces for global land areas. Int J Climatol. 2005; 25, 1965-1978.

Holman RC, Paddock CD, Curns AT, Krebs JW, McQuiston JH, Childs JE. Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain Spotted Fever: evidence for superiority of tetracyclines for therapy. J Infect Dis. 2001; 1, 1437-44.

Horta MC, Labruna MB, Sangioni LA, Vianna MC, Gennari SM, Galvão MA, Mafra CL, Vidotto O, Schumaker TT, Walker DH. Prevalence of antibodies to spotted fever group rickettsiae in humans and domestic animals in a Brazilian spotted fever-endemic area in the state of São Paulo, Brazil: serologic evidence for infection by *Rickettsia rickettsii* and another spotted fever group Rickettsia. Am J Trop Med Hyg. 2004;71(1):93-7.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativas de População. 2016. Acesso: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2015/>

Illoldi-Rangel P, Rivaldi CL, Sissel B, Trout Fryxell R, Gordillo-Pérez G, Rodríguez-Moreno A, Williamson P, Montiel-Parra G, Sánchez-Cordero V, Sarkar S. Species Distribution Models and Ecological Suitability Analysis for Potential Tick Vectors of Lyme Disease in Mexico. *J Trop Med*. 2012; 2012:959101.

IPCC. Climate Change 2014 Synthesis Report Summary Chapter for Policymakers. *Ipcc*. 2014; 31.

Jaenson TGT, Jaenson DGE, Eisen L, Petersson E, Lindgren E. Changes in the geographical distribution and abundance of the tick *Ixodes ricinus* during the past 30 years in Sweden. *Parasit Vectors*. 2012; 5:8.

Katz G, Neves VL, Angerami RN, Nascimento EMM, Colombo S. Situação epidemiológica e importância da febre maculosa no Estado de São Paulo. *BEPA*. 2009; 6, 4-13.

Kellermann V, Overgaard J, Hoffmann AA, Flojgaard, C, Svenning JC, Loeschcke V.. Upper thermal limits of *Drosophila* are linked to species distributions and strongly constrained phylogenetically. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109, 16228-16233.

Kilpatrick AM, Chmura AA, Gibbons DW, Fleischer RC, Marra PP, Daszak P. Predicting the global spread of H5N1 avian influenza. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103:19368-19373.

Klompen JSH, Black WC, Keirans JE, Oliver JH. Evolution of ticks. *Annual Review of Entomology*. 1996; 41: 141-161.

Korotkov Y, Kozlova T, Kozlovskaya L. Observations on changes in abundance of questing *Ixodes ricinus*, castor bean tick, over a 35-year period in the eastern part of its range (Russia, Tula region). Med Vet Entomol. 2015; 29(2):129-36.

Krawczak FS, Munoz-Leal S, Guztazaky AC, Oliveira SV, Santos FC, Angerami RN, Filho JM, Jr Souza JC, Labruna MB. *Rickettsia* sp. strain Atlantic rainforest infection in a human patient from a spotted fever-endemic area in southern Brazil. Am J Trop Med Hyg. 2016a; 16-0192.

Krawczak FS, Agostinho WC, Polo G, Moraes-Filho J, Labruna MB. Comparative evaluation of *Amblyomma ovale* ticks infected and noninfected by *Rickettsia* sp. strain Atlantic rainforest, the agent of an emerging rickettsiosis in Brazil. Ticks and Tick-borne Dis. 2016b; 7(3):502-507.

Krawczak FS, Binder LC, Oliveira CS, Costa FB, Moraes-Filho J, Martins TF, Sponchiado J, Melo GL, Gregori F, Polo G, Oliveira SV, Labruna MB. Ecology of a tick-borne spotted fever in southern Brazil. Exp Appl Acarol. 2016c; 70(2):219-29.

Labruna MB, Kerber CE, Ferreira F, Faccini JL, De Waal DT, Gennari SM. Risk factors to tick infestations and their occurrence on horses in the state of São Paulo, Brazil. Vet Parasitol. 2001; 97(1):1-14.

Labruna MB, Amaku M, Metzner JA, Pinter A, Ferreira F. Larval behavioral diapause regulates life cycle of *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae) in southeast Brazil. J Med Entomol. 2003; 40,170-178.

Labruna MB, Camargo LM, Camargo EP, Walker DH. Detection of a spotted fever group *Rickettsia* in the tick *Haemaphysalis juxtakochi* in Rondônia, Brazil. Vet Parasitol. 2005;127(2):169-74.

Labruna MB. Ecology of rickettsia in South America. Ann N Y Acad Sci. 2009; 1166:156-66.

Labruna MB, Mattar S, Nava S, Bermudez S, Venzal JM, Dolz G, Abarca K, Romero L, de Sousa R, Oteo J, Zavala-Castro J. Rickettsioses in Latin America, Caribbean, Spain and Portugal. Rev MVZ Córdoba. 2011a; 16(2):2435-57.

Labruna MB, Soares JF, Martins TF, Soares HS, Cabrera RR. Cross-mating experiments with geographically different populations of *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae). Exp Appl Acarol. 2011b; 54(1):41-9.

Labruna MB, Santos FCP, Ogrzewalska M, Nascimento EMM, Colombo S, Marcili A, Angerami RN. Genetic Identification of Rickettsial Isolates from Fatal Cases of Brazilian Spotted Fever and Comparison with *Rickettsia rickettsii* Isolates from the American Continents. J Clin Microbiol. 2014; 52, 3788-3791.

Lemos ERS, Machado RD, Coura JR, Guimarães MA, Freire NMS, Amorim M, Gazeta GS. Epidemiological aspects of the Brazilian spotted fever: seasonal activity of ticks collected in an endemic area in São Paulo, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 1997; 30(3):181-5.

Libanio S. Typho exanthematico em Minas Gerais. O Hospital. 1937; 12, 927-934.

Linthicum KJ, Logan TM, Bailey CL, Gordon SW, Peters CJ, Monath TP, Osorio J, Franci DB, Mclean SrG, LeDuc JW, Grahan RR, Jahrling PB, Moulton JR Dohm, DJ. Venezuelan equine encephalomyelitis virus infection and transmission by the tick *Amblyomma cajennense* (Arachnida: Ixodidae). J Med Entomol. 1991; 28(3):405-9.

Lindgren E, Tälleklint L, Polfeldt T. Impact of climatic change on the northern latitude limit and population density of the disease transmitting European tick *Ixodes ricinus*. Environ Health Perspect. 2000; 108(2):119-23.

Lindgren E, Gustafson R. Tick-borne encephalitis in Sweden and climate change. Lancet. 2001; 358(9275):16-18.

Manning MR, Edmonds J, Emori S, Grubler A, Hibbard K, Joos F, Kainuna M, Keeling T, Kram T, Manning AC, Meinshausen M, Moss R, Nakicenovic N, Riahi K, Rose SK, Smith S, Swart R, Van Vuuren DP. Misrepresentation of the IPCC CO2 emission scenarios. Nature Geoscience. 2010; 3, 376-377.

Liu-Helmersson J, Stenlund H, Wilder-Smith A, Rocklöv J. Vectorial capacity of *Aedes aegypti*: Effects of temperature and implications for global dengue epidemic potential. PLoS ONE. 2014; 9, e89783.

Ljungqvist FC, Krusic PJ, Sundqvist HS, Zorita E, Brattström G, Frank D. Northern Hemisphere hydroclimate variability over the past twelve centuries. Nature. 2016; 7;532(7597):94-8.

Martins TF, Barbieri ARM, Costa FB, Terassini FA, Camargo LMA, Peterka CRL, Pacheco RC, Dias RA, Nunes PH, Marcili A, Scofield A, Campos AK, Horta MC, Guilloux AGA, Benatti HR, Ramirez DG, Barros-Battesti DM, Labruna MB. Geographical distribution of *Amblyomma cajennense* (sensu lato) ticks (Parasitiformes: Ixodidae) in Brazil, with description of the nymph of *A. cajennense* (sensu stricto). Parasit Vectors. 2016; 31;9:186.

Mastropaolo M, Nava S, Guglielmone AA, Mangold AJ. Biological differences between two allopatric populations of *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae) in Argentina. Exp Appl Acarol. 2011; 53(4):371-5.

Mather TN, Howard SG. Vector-host-pathogen relationships: transmission dynamics of tick-borne infections. In: Sonenshine DE, Mather TN, eds. Ecological dynamics of tick-borne zoonoses. New York: Oxford University Press. 1994; 68-90.

Maxey EE. Some observations on the so-called spotted fever of Idaho. Medical Sentinel. 1899; 7, 433-438

Mead P, Hinckley A, Hook S, Beard CB. TickNET - A Collaborative Public Health Approach to Tickborne Disease Surveillance and Research. Emerg Infect Dis. 2015;21(9):1574.

Meira AM, Cooper M, Ferraz KMPMB, Monti JA, Caraméz RB, Delitti WBC. (org.). Febre maculosa: dinâmica da doença, hospedeiros e vetores. Escola Superior de Agricultura 'Luiz de Queiroz', Universidade de São Paulo, Piracicaba. 2013; 176 pp.

Melillo J, Richmond TC, Yohe G. eds. Scenarios and Models. In: Climate Change Impacts in the United States: The Third National Climate Assessment. US. Global Change Research Program, Washington, DC, 2014; pp 821-825.  
Merow C, Smith M, Silander JA. A practical guide to Maxent for modeling species' distributions: What it does, and why inputs and settings matter. Ecography. 2013; 36 (10): 1-12.

Mesgaran MB, Cousens RD, Webber BL. Here be dragons: A tool for quantifying novelty due to covariate range and correlation change when projecting species distribution models. Divers Distrib. 2014; 20(10):1147-1159.

Ministério da Saúde do Brasil, Conselho Nacional de Saúde, Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Acesso:



[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466\\_12\\_12\\_2012.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html)

Ministério da Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 16, de 15 de maio de 2014. Torna pública a decisão de incorporar a doxicilina injetável e o cloranfenicol suspensão para terapêutica da febre maculosa brasileira e outras riquetsioses no Sistema Único de Saúde - SUS. Acesso: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Doxiciclina-e-Clorafenicol-FINAL.pdf>

Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Febre maculosa brasileira e outras riquetsioses. 2016a. Acesso: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/fevereiro/06/guia-vigilancia-saude-atualizado-05-02-15.pdf>

Ministério da Saúde do Brasil, Gabinete do Ministro. Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016c. Define a lista nacional de notificação compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Acesso: [http://lex.com.br/legis\\_27095269\\_PORTARIA\\_N\\_204\\_DE\\_17\\_DE\\_FEVEREIRO\\_DE\\_2016.aspx](http://lex.com.br/legis_27095269_PORTARIA_N_204_DE_17_DE_FEVEREIRO_DE_2016.aspx)

Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan. 2016c. Acesso: <http://portalsinan.saude.gov.br/febre-maculosa>

Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças de “A” a “Z”. Febre maculosa brasileira e outras riquetsioses. 2016d. Acesso: [http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=10978&Itemid=657](http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=10978&Itemid=657)

Monteiro JL. Estudos sobre o typho exanthemático de São Paulo (1ª/2ª parte). Mem. Inst. Butantan. 1931; 6:1-136.

Moerbeck L, Vizzoni VF, Machado-Ferreira E, Cavalcante RC, Oliveira SV, Soares CAG, Amorim M, Gazeta GS. *Rickettsia* (Rickettsiales: Rickettsiaceae) Vector Biodiversity in High Altitude Atlantic Forest Fragments Within a Semi Arid Climate: A New Endemic Area of Spotted-Fever in Brazil. J. Med. Entomol. 2016;1. pii: tjw121.

Moffett A, Shackelford N, Sarkar S. Malaria in Africa: Vector species niche models and relative risk maps. Plos One. 2007; 5;2(9):e824.

Monteiro KJL, Rozental TR, Lemos ERS. Diagnóstico diferencial entre febre maculosa brasileira e o dengue no contexto das doenças febris agudas. Rev Patol Trop. 2014; 43(3):241-250.

Moss R, Mustafa B, Brinkman S, Calvo E, Carter T, Edmonds J, Elgizouli I, Emori S, Erda L, Hibbard K, Jones R, Kainuma M, Kelleher J, Lamarque JF, Manning M, Matthews B, Meehl J, Meyer L, Mitchell J, Nakicenovic N, O'Neill B, Pichs R, Riahi K, Rose S, Runci P, Stouffer R, Vuuren DV, Weyant J, Wilbanks T, Ypersele JPV, Zurek M. Towards new scenarios for analysis of emissions, climate change, impacts, and response strategies. Intergovernmental Panel on Climate Change, Geneva, 2008; 132 pp.

Moss RH, Edmonds JA, Hibbard KA, Manning MR, Rose SK, van Vuuren DP, Carter TR, Emori S, Kainuma M, Kram T, Meehl GA, Mitchell JFB, Nakicenovic N, Riahi K, Smith SJ, Stouffer RJ, Thomson AM, Weyant JP, Wilbanks TJ. The next generation of scenarios for climate change research and assessment. Nature. 2010; 11;463(7282):747-56.

Munoz AG. Validación y Análisis de Modelos de Cambio Climático para Ecuador. Proyecto INAMHI-MAE-SCN-PRAA-PACC. 2010.

Murdock CC, Sternberg ED, Thomas MB. Malaria transmission potential could be reduced with current and future climate change. *Sci Rep*. 2016; 6, 27771.

Nava S, Beati L, Labruna MB, Cáceres AG, Mangold AJ, Guglielmone AA. Reassessment of the taxonomic status of *Amblyomma cajennense* with the description of three new species, *Amblyomma tonelliae* n. sp., *Amblyomma interandinum* n. sp. and *Amblyomma patinoi* n. sp., and reinstatement of *Amblyomma mixtum*, and *Amblyomma sculptum* (Ixodida: Ixodidae). *Ticks Tick Borne Dis*. 2014;5(3):252-76.

Nasser JT, Lana RC, Silva CM, Lourenço RW, da Cunha e Silva DC, Donalísio MR. Urbanization of Brazilian spotted fever in a municipality of the southeastern region: epidemiology and spatial distribution. *Rev Bras Epidemiol*. 2015; 18(2):299-312.

Neerinckx SB, Peterson AT, Gulinck HJ, Deckers HL. Geographic distribution and ecological niche of plague in sub-Saharan Africa. *Int J Health Geogr*. 2008; 23; 7:54.

Noboa SJ. Castro L. Yépez J. Wittmer C. Fundación Carolina-CTT/USFQ Impacto del cambio Climático en la Agricultura de Subsistencia del Ecuador; 2012.

Ogrzewalska M, Uezu A, Jenkins CN, Labruna MB. Effect of forest fragmentation on tick infestations of birds and tick infection rates by *Rickettsia* in the Atlantic Forest of Brazil. *EcoHealth*. 2011; 8(3):320-331.

Oliveira SV, Escobar LE, Peterson AT, Gurgel-Gonçalves R. Potential geographic distribution of hantavirus reservoirs in Brazil. *PLoS ONE*. 2013; 31;8(12):e85137.

Oliveira SV, Pereira SVC, Silva PMRB, Pereira JM, Gomes V, Amorim M, Serra-Freire NM, Fazeta GS, Caldas EP. Vigilância de ambientes da febre maculosa brasileira e outras riquetsioses: a etapa inicial de uma proposta para a formação de rede. *Rev Pan-Amaz Saúde*. 2015;6(3):67-71.

Oliveira SV, Caldas EP, Colombo S, Gazeta GS, Labruna MB, Santos FCP, Angerami RN. A fatal case of Brazilian spotted fever in a non-endemic area in Brazil: the importance of having health professionals who understand the disease and its areas of transmission. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016a; 49(5):653-655

Oliveira SV, Costa SV, Voietta FP, Fonseca LX, Serra-Freire NM, Cardoso KM, Borsoi ABP, Amorim M, Caldas EP, Gazeta GS. Vigilância de ambientes da febre maculosa : explorando as áreas silenciosas do Brasil. *Rev Pan-Amaz Saúde*. 2016b; 55(61):65-72.

Oliveira SV, Caldas EP, Limongi JE, Gazeta GS. Avaliação dos conhecimentos e atitudes de prevenção sobre a febre maculosa entre profissionais de saúde no Brasil. *J Health Biol Sci*. 2016c; 4, 152-159.

Oliveira SV, Guimarães JN, Reckziegel GC, Neves BM, Araújo-Vilges KM, Fonseca LX, Pinna FV, Pereira SV, de Caldas EP, Gazeta GS, Gurgel-Gonçalves R. An update on the epidemiological situation of spotted fever in Brazil. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2016d; 22;22(1):22.

Oliveira SV. Tick-borne spotted fever in the northeast of Brazil: the series of cases a new endemic area. *Rev de Medicina UFC*. 2016; 56(2):8-9.

Oliveira SV. Regarding the Ecoepidemiology of a Tick-Borne Spotted Fever Southernmost State of Brazil. *Ann Clin Cytol Pathol*. 2017; 3(1):1048.

Olwoch JM, Van Jaarsveld AS, Scholtz CH, Horak IG. Climate change and the genus *Rhipicephalus* (Acari: Ixodidae) in Africa. Onderstepoort J Vet Res. 2007; 74(1):45-72.

Organização Pan-Americana da Saúde. Organização Mundial da Saúde. Consulta de especialistas OPAS/OMS sobre rickettsioses nas Américas – Relatório Final. Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil, 18 - 19 de setembro de 2004. Acesso:  
[http://www.paho.org/panaftosa/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=77](http://www.paho.org/panaftosa/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=77)

Owens HL, Campbell LP, Dornak LL, Saupe EE, Barve N, Soberón J, Ingenloff KK, Lira-Noriega A, Hensz CM, Myers CE, Peterson AT. Constraints on interpretation of ecological niche models by limited environmental ranges on calibration areas. Ecol. Modell. 2013; 263, 10-18.

Paddock CD, Sumner JW, Comer JA, Zaki SR, Goldsmith CC, Goddard J, McLellan SLF, Tamminga CL, Ohl CA. *Rickettsia parkeri*: a newly recognized cause of spotted fever rickettsiosis in the United States. Clin Infect Dis. 2004; 38:805–811.

Parola P, Raoult D. Ticks and Tickborne Bacterial Diseases in Humans: An Emerging Infectious Threat. Clin Infect Dis. 2001; 32(6):897-928.

Parola P, Inokuma H, Camicas J, Brouqui P, Raoult D. Detection and Identification of Spotted Fever Group Rickettsiae and Ehrlichiae in African Ticks. Emerg Infect Dis. 2001;7(6):1014-1017.

Parola P, Paddock CD, Raoult D. Tick-Borne Rickettsioses around the World: Emerging Diseases Challenging Old Concepts. Clin Microbiol Rev. 2005; 18 (4):719-756.

Parola P, Paddock CD, Socolovschi C, Labruna MB, Mediannikov O, Kernif T, Abdad MY, Stenos J, Bitam I, Fournier PE, Raoult D. Update on tick-borne rickettsioses around the world: A geographic approach. *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26(4):657-702.

Parola P, Labruna MB, Raoult D. Tick-borne rickettsioses in America: Unanswered questions and emerging diseases. *Infect Dis Rep.* 2009; 11(1): 40-50.

Pavlovsky EN (s/data) The current status of the theory of natural focalities of human diseases. In: *Human Diseases with Natural Foci* (EN Pavlovsky, ed.), pp. 9-44, Moscow: Foreign Languages Publishing House.

Peterson AT, Sánchez-Cordero V, Beard CV, Ramsey JM. Ecologic niche modeling and potential reservoirs for chagas disease, Mexico. *Emerg Infect Dis.* 2002; 8(7):662-7.

Peterson AT, Shaw JJ. *Lutzomyia* vectors for cutaneous leishmaniasis in southern Brazil: ecological niche models, predicted geographic distributions, and climate change effects. *Int J Parasitol.* 2003; 33:919-931.

Peterson AT. Ecologic niche modeling and spatial patterns of disease transmission. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12(12):1822-1826.

Peterson AT, Martínez-Campos C, Nakazawa Y, Martínez-Meyer E. Time-specific ecological niche modeling predicts spatial dynamics of vector insects and human dengue cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2005; 99:647-655.

Peterson AT, Lash RR, Carroll DS, Johnson KM. Geographic potential for outbreaks of Marburg hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg.* 2006; 75:9-15.

Peterson AT. Ecological niche modeling and understanding the geography of disease transmission. *Vet Ital.* 2007; 43, 393-400.

Peterson AT, Papes SM, Soberón J. Rethinking receiver operating characteristic analysis applications in ecological niche modeling. *Ecol Modelling.* 2008; 213, 63-72.

Peterson AT. Shifting suitability for malaria vectors across Africa with warming climates. *BMC Infect Dis.* 2009; 10:9:59.

Peterson AT. Ecological niches and geographic distributions (MPB-49) (No. 49). Princeton University Press. 2011.

Peterson AT. Niche modeling: Model evaluation. *Biodivers Informatics.* 2012; 8:41.

Peterson AT. Mapping disease transmission risk: Enriching models using biogeography and ecology. Johns Hopkins University Press, Baltimore, Maryland, USA, 2014; 210 pp.

Peterson AT, Samy AM. Geographic potential of disease caused by Ebola and Marburg viruses in Africa. *Acta Trop.* 2016; 162, 114-124.

Porretta, D., Mastrantonio, V., Amendolia, S., Gaiarsa, S., Epis, S., Genchi, C., Bandi, C., Otranto, D., Urbanelli, S. Effects of global changes on the climatic niche of the tick *Ixodes ricinus* inferred by species distribution modelling. *Parasit Vectors.* 2013; 6,271.

Pinter A, Dias RA, Gennari SM, Labruna MB. Study of the Seasonal Dynamics, Life Cycle, and Host Specificity of *Amblyomma aureolatum* (Acari : Ixodidae). *J Med Entomol.* 2004; 41(3):324-32.

Pinter A, Labruna MB. Isolation of *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia bellii* in Cell Culture from the Tick *Amblyomma aureolatum* in Brazil. Ann N Y Acad Sci. 2006; 1078:523-9.

Pinter A, Horta MC, Pacheco RC, Moraes-Filho J, Labruna MB. Serosurvey of *Rickettsia* spp . in dogs and humans from an endemic area for Brazilian spotted fever in the State of São Paulo, Brazil. Cad Saúde Pública. 2008; 24(2):247-52.

Pinter A, Costa CS, Holcman MM, Camara M, Leite RM (organizadores). A Febre Maculosa Brasileira na Região Metropolitana de São Paulo. BEPA 2016; 13(151):3-47.

Phillips SJ, Dudík M. Modeling of species distribution with Maxent: new extensions and a comprehensive evaluation. Ecography. 2008a;161-175.

Phillips SJ, Dudík M. Modeling of species distributions with Maxent: New extensions and a comprehensive evaluation. Ecography. 2008b 31(2), pp.161-175.

Phillips SJ, Dudik M, Schapire RE, Maxent software for species distribution modeling. 2005. [www.cs.princeton.edu/schapire/maxent](http://www.cs.princeton.edu/schapire/maxent).

Piza JT. O typho exanthematico em S. Paulo. Revista de Biologia e Hygiene, 1931; 2:(3-4), 206.

Piza JT. Considerações epidemiológicas e clínicas sobre o Tifo Exantemático de São Paulo. In: Piza JT, Meyer JR, Salles GL (eds) Tifo Exantemático de São Paulo. Sociedade Impressora Paulista, São Paulo. 1932; 11-119.



Piza JT. Aspectos de uma campanha sanitária contra a febre maculosa (Tifo exantemático de São Paulo) em plena zora rural. O Hospital. 1945; 27(6): 917-955.

Poo-Muñoz DA, Escobar LE, Peterson AT, Astorga F, Organ JF, Medina-Vogel G. *Galictis cuja* (Mammalia): An update of current knowledge and geographic distribution. Iheringia Sér Zool. 2014; 104,341-346.

Qiao H, Soberón J, Peterson AT. No silver bullets in correlative ecological niche modelling: insights from testing among many potential algorithms for niche estimation. Methods Ecol Evol. 2015; 6, 1126-1136.

Qiao H, Peterson AT, Campbell LP, Soberón J, Ji L, Escobar LE. NicheA: Creating virtual species and ecological niches in multivariate environmental scenarios. Ecography. 2016; 39, 805-813.

Rahmstorf S, Cazenave A, Church JA, Hansen JE, Keeling RF, Parker DE, Somerville RCJ. Recent climate observations compared to projections. Science. 2007; 4;316(5825):709.

Ramos RAN, Galindo MKF, Santana MA, Faustino MAG, Alves LC. Parasitismo em humano por *Amblyomma* sp (Acari: Ixodidae), na Cidade de Recife, Estado de Pernambuco. Rev Soc Bras Med Trop. 2010; 43(5):594-595.

Randolph SE. Evidence that climate change has caused “emergence” of tick-borne diseases in Europe? Int J Med Microbiol. 2004; 293 Suppl 37:5-15.

Raoult D, Roux V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. Clin Microbiol Rev. 1997; 10(4):694-719.

Raoult D, Drancourt M. Antimicrobial therapy of rickettsial diseases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35(12):2457-62.

Raupach MR, Marland G, Ciais P, Le Quéré C, Canadell JG, Klepper G, Field CB. Global and regional drivers of accelerating CO<sub>2</sub> emissions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 12;104(24):10288-93.

Regan JJ, Traeger MS, Humpherys D, Mahoney DL, Martinez M, Emerson G L, Tack DM, Geissler A, Yasmin S, Lawson R, Williams V, Hamilton C, Levy C, Komatsu K, Yost DA, McQuiston JH. Risk Factors for Fatal Outcome From Rocky Mountain Spotted Fever in a Highly Endemic Area-Arizona, 2002–2011. *Clin Infect Dis.* 2015; 1;60(11):1659-66.

Riahi K, Rao S, Krey V, Cho C, Chirkov V, Fischer G, Kindermann G, Nakicenovic N, Rafaj P. RCP 8.5 - A scenario of comparatively high greenhouse gas emissions. *Clim Change.* 2011; 10933-10957.

Ricketts HT. Some aspects of Rocky Mountain spotted fever as shown by recent investigations. *Med Rec.* 1909; 76, 843-855.

Ricketts HT. The transmission of Rocky Mountain spotted fever by the bite of the wood tick (*Dermacentor occidentalis*). *Jama.* 1906; 47(458).

Ryan SJ, McNally A, Johnson LR, Mordecai EA, Ben-Horin T, Paaijmans KP, Lafferty KD. Mapping physiological suitability limits for malaria in Africa under climate change. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2015; 15(12):718-25.

Rozental T, Ferreira MS, Gomes R, Costa CM, Barbosa PR, Bezerra IO, Garcia MH, Oliveira E Cruz DM, Galliez R, Oliveira S, Brasil P, Rezende T, De Lemos ER. A cluster of *Rickettsia rickettsii* infection at an animal shelter in an urban area of Brazil. *Epidemiol Infect.* 2015;143(11):2446-50.

Samy AM, Campbell LP, Peterson AT. Leishmaniasis transmission: Distribution and coarse-resolution ecology of two vectors and two parasites in Egypt. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014; 47(1):57-62.

Sangioni LA, Horta MC, Vianna MC, Gennari SM, Soares RM, Galvão MA, Schumaker TTS, Ferreira F, Vidotto O, Labruna MB. Rickettsial Infection in Animals and Brazilian Spotted Fever Endemicity. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(2):265-270.

Saraiva DG, Soares HS, Soares J, Labruna MB. Feeding Period Required by *Amblyomma aureolatum* Ticks for Transmission of *Rickettsia rickettsii* to Vertebrate Hosts. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(9):1504-1510.

Scinachi CA, Takeda GA, Mucci LF, Pinter A. Association of the occurrence of Brazilian spotted fever and Atlantic rain forest fragmentation in the São Paulo metropolitan region, Brazil. *Acta Trop*. 2016; 21; 166:225-233.

Sexton DJ, Muniz M, Corey GR, Breitschwerdt EB, Hegarty BC, Dumler S et al. Brazilian spotted fever in Espírito Santo, Brazil: description of a focus of infection in a new endemic region. *Am J Trop Med Hyg*. 1993; 49:222-226.

Silva N, Ereemeeva ME, Rozental T, Ribeiro GS, Paddock CD, Ramos EAG, Favacho ARM, Reis MG, Dasch GA, Lemos ERS, Ko AI. Eschar-associated spotted fever rickettsiosis, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(2):275-8.

Soberón J, Peterson AT. Ecological niche shifts and environmental space anisotropy: A cautionary note. *Rev Mex Biodivers*. 2011; 82(4): 1348-1355.

Snober AK, Mauger GS, Whitely LC, Krosby M, Tohver I. Making Sense of the New Climate Change Scenarios. In: *Climate Change Impacts and Adaptation in Washington State: Technical Summaries for Decision Makers*. (ed Climate Impacts Group). University of Washington, Seattle, 2013; pp 1-5.

Souza SSAL, Souza CE, Neto EJR, Prado AP. Dinâmica sazonal de carrapatos (Acari: Ixodidae) na mata ciliar de uma área endêmica para febre maculosa na região de Campinas, São Paulo, Brasil. Cienc Rural. 2006; 36(3):887-891.

Souza CE, Lacerra SS, Castor LVL, Berger CS, Camargo MCG, Oliveira S, Mouriz ESM, D'Auria SRN, Linhares AX, Yoshinari NH. Serological identification of *Rickettsia* spp from the spotted fever group in capybaras in the region of Campinas - SP - Brazil. Cien Rural. 2008; 38(6):1694-1699.

Souza CE, Pinter A Donalisio MR. Risk factors associated with the transmission of Brazilian spotted fever in the Piracicaba river basin, State of São Paulo, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2015; 48(1):11-17.

Spolidorio MG, Labruna MB, Mantovani E, Brandão PE, Richtzenhain LJ, Yoshinari NH. Novel spotted fever group Rickettsiosis, Brazil. Emerg Infect Dis. 2010;16(3):521-523.

Spolidorio MG, Labruna MB, Machado RZ, Moraes-Filho J, Zago AM, Donatele DM, Pinheiro SR, Silveira I, Caliri KM, Yoshinari NH. Survey for tick-borne zoonoses in the State of Espírito Santo, Southeastern Brazil. Am J Trop Med Hyg. 2010; 83(1):201-6.

Szabó MPJ, Pinter A, Labruna MB. Ecology, biology and distribution of spotted-fever tick vectors in Brazil. Front Cell Infect Microbiol. 2013, 3:1-9.

Szabó MPJ, Labruna MB, Castagnolli KC, Garcia MV, Pinter A, Veronez VA, Magalhães GM, Castro MB, Vogli A. Ticks (Acari: Ixodidae) parasitizing humans in an Atlantic rainforest reserve of Southeastern Brazil with notes on host suitability. Exp Appl Acarol. 2006; 39(3-4):339-346.

TerraView. Projeto TerraView. São José dos Campos, SP: INPE, 2010.  
Acesso: <http://www.dpi.inpe.br/terraview/index.php>

Todd SR, Dahlgren FS, Traeger MS, Beltrán-Aguilar ED, Marianos DW, Hamilton C, McQuiston JH, Regan JJ. No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected rocky mountain spotted fever. *J Pediatr*. 2015; 166(5):1246-51.

Vieira AML, Souza CE, Labruna MB, Mayo RC, Souza SSL, Camargo-Neves VLF 2004. Manual de Vigilância Acarológica, Estado de São Paulo, Secretaria de Estado da Saúde, São Paulo, Brasil, 62 pp.

Vinhaes MC, de Oliveira SV, Reis PO, de Lacerda Sousa AC, Silva RA, Obara MT, Bezerra CM, da Costa VM, Alves RV, Gurgel-Gonçalves R. Assessing the vulnerability of Brazilian municipalities to the vectorial transmission of *Trypanosoma cruzi* using multi-criteria decision analysis. *Acta Trop*. 2014; 137:105-10.

Vizzoni VF, Silva AB, Cardoso KM, Santos FB, Stenzel B, Amorim M, de Oliveira SV, Gazeta GS. Genetic identification of *Rickettsia* sp. strain Atlantic rainforest in an endemic area of a mild spotted fever in Rio Grande do Sul state, Southern Brazil. *Acta Tropica*. 2016; 162, 142-145.

Walker DH. Rocky Mountain spotted fever: a disease in need of microbiological concern. *Clin Microbiol Rev*. 1989; 2(3):227-40.

Warren DL, Seifert SN. Ecological niche modeling in Maxent: The importance of model complexity and the performance of model selection criteria. *Ecol Appl*. 2011; 21(2):335-42.

Warren M, Robertson MP, Greeff JM. A comparative approach to understanding factors limiting abundance patterns and distributions in a fig tree-fig wasp mutualism. *Ecography*. 2010; 33, 148-158.

Willemann MCA, Oliveira SV. Risk factors associated with hantaviriosis fatality: A regional analysis from a case-control study in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014; 47(1):47-51.

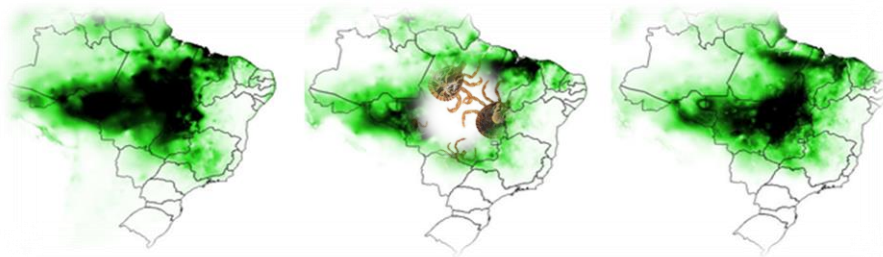
Wimberly MC, Hildreth MB, Boyte SP, Lindquist E, Kightlinger L. Ecological niche of the west nile virus epidemic in the northern great plains of the United States. *Plos One*. 2008; 3, 1-7.

## 9. APÊNDICES

### 9.1 Tutorial Maxent

# Tutorial MAXENT

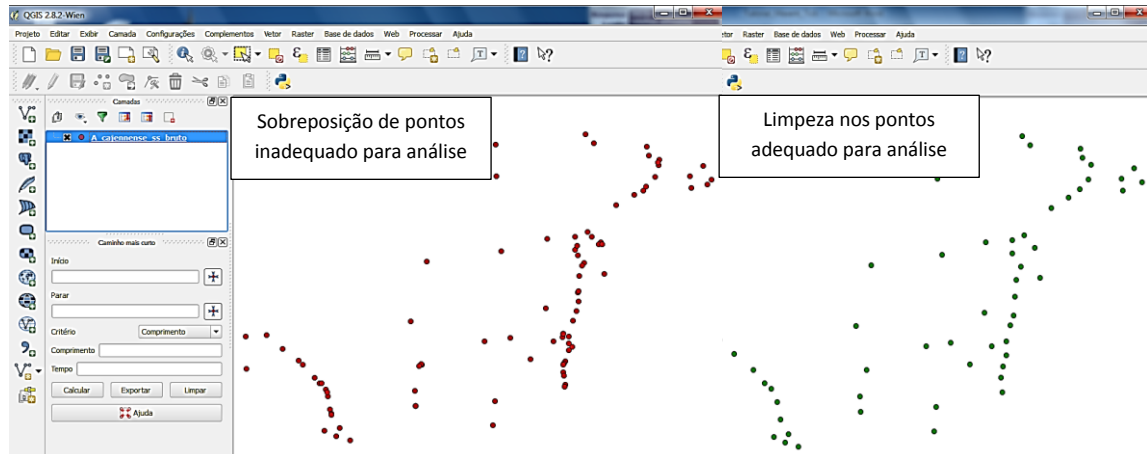
Mudanças climáticas e carrapatos do complexo *Cajennense* no Brasil



Stefan Vilges de Oliveira

## 1º) Dos pontos de ocorrência utilizados

- Exclusão de duplicidades
- Remoção manual e aleatória de registros de áreas super amostradas.



- Um ponto por pixel

## 2º) Das variáveis / camadas

- Verificar a correlação entre as variáveis (análise de PCA no NicheA) para remover variáveis redundantes (altamente correlacionadas) e selecione aqueles com significado biológico.

- Para cenários futuros considerar os piores cenários 8.5 (IPCC).

**3º)** Para gerar uma área estudo “M” você deve seguir estes passos no QGIS.

1. Gerar um centróide. <https://www.youtube.com/watch?v=E2XzK3s0CTc>
2. Em seguida, gerar um polígono a partir do centro, e em seguida medir a



distância (média) entre os pontos, então, usar essa distância como tampão

<https://www.youtube.com/watch?v=Fmnxe7YloSg>

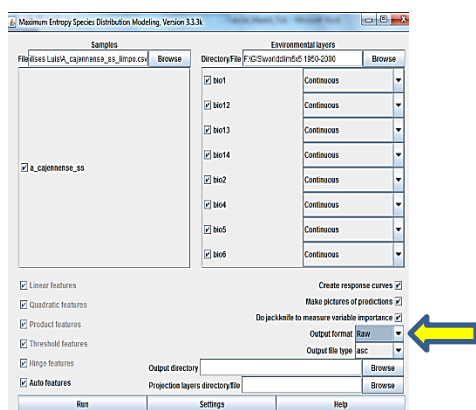
3. Use o polígono resultante como máscara.

4. Use a máscara para cortar os arquivos de avaliadores no QGIS, Raster, Extração, Clipper (arquivos devem estar em .tif), arquivos cortando um a um ou em lote (depende da capacidade pc).

<http://andersonmedeiros.com/recorte-camadas-qgis/>

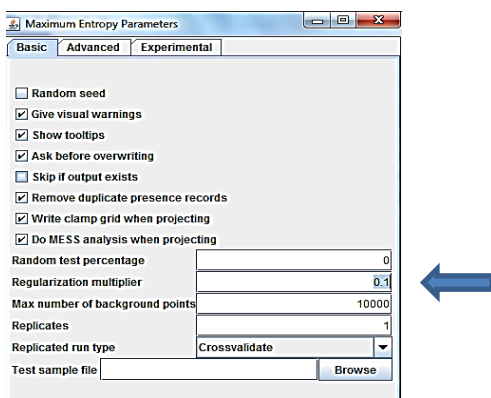
### 3º) Akaike - critério de informação

- Executar o modelo Maxent padrão, mas escolher a saída crua (Raw) em vez de logística.



- Alterando o coeficiente de regularização

- Fazer o mesmo alterar a coeficiente de 1- 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8 ... 2.0.



0.1, 0.2, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0,  
1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0

Em seguida, salvar o arquivo CSV de ocorrências, e todos os asc e os arquivos de lambda.

Rotular os arquivos ex.

```
a_cajennense_ss_0.1.asc
a_cajennense_ss_0.1.lambdas
a_cajennense_ss_0.2.asc
a_cajennense_ss_0.2.lambdas
a_cajennense_ss_0.3.asc
a_cajennense_ss_0.3.lambdas
a_cajennense_ss_0.4.asc
a_cajennense_ss_0.4.lambdas
a_cajennense_ss_0.5.asc
a_cajennense_ss_0.5.lambdas
a_cajennense_ss_0.6.asc
a_cajennense_ss_0.6.lambdas
a_cajennense_ss_0.7.asc
a_cajennense_ss_0.7.lambdas
a_cajennense_ss_0.8.asc
a_cajennense_ss_0.8.lambdas
a_cajennense_ss_0.9.asc
a_cajennense_ss_0.9.lambdas
```

#### 4º) Estimar os valores da AIC (Warren e Seifert, 2011)

A partir das análises feitas com os múltiplos coeficientes de regularização se estimou a AIC.

### Resultados

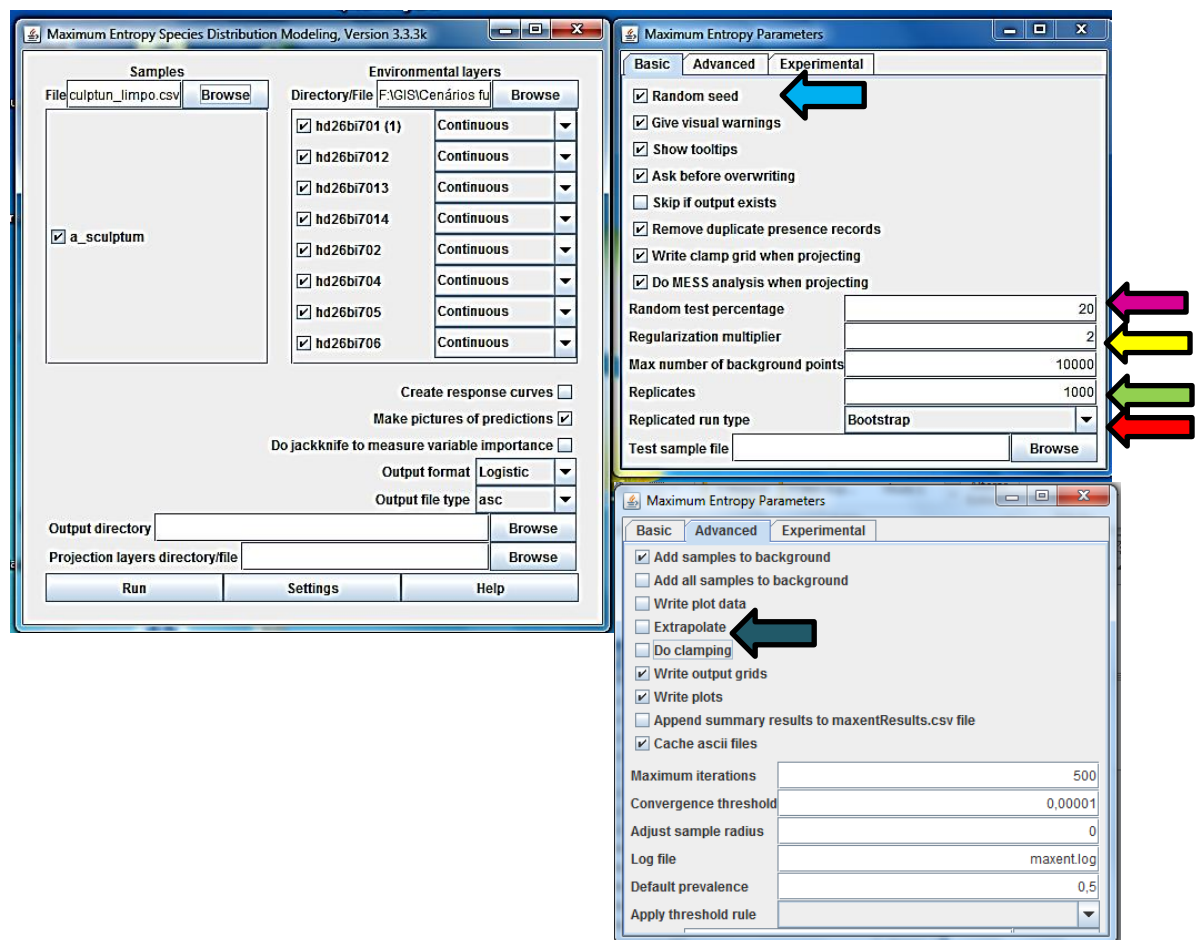
<i>Amblyomma cajennense</i>							
Points	ASCII file	Log Likelihood	Parameters	Sample Size	AIC score	AICc score	BIC score
Y:\THICKS\caj\cajen1.csv	Y:\THICKS\caj\cajen_2.asc	-742,5649711	21	60	1527,129942	1551,445732	1571,111178
Y:\THICKS\caj\cajen1.csv	Y:\THICKS\caj\cajen_1_7.asc	-740,5640109	22	60	1525,128022	1552,479373	1571,203602
Y:\THICKS\caj\cajen1.csv	Y:\THICKS\caj\cajen_1_9.asc	-741,9115669	24	60	1531,823134	1566,108848	1582,087403
Y:\THICKS\caj\cajen1.csv	Y:\THICKS\caj\cajen_1_6.asc	-739,8470797	26	60	1531,694159	1574,239614	1586,147118
Y:\THICKS\caj\cajen1.csv	Y:\THICKS\caj\cajen_1_3.asc	-736,6278614	31	60	1535,255723	1606,112866	1600,180404
Y:\THICKS\caj\cajen1.csv	Y:\THICKS\caj\cajen_1_4.asc	-738,1555646	31	60	1538,311129	1609,168272	1603,235811
Y:\THICKS\caj\cajen1.csv	Y:\THICKS\caj\cajen_1_8.asc	-751,9161458	26	60	1555,832292	1598,377746	1610,28525
Y:\THICKS\caj\cajen1.csv	Y:\THICKS\caj\cajen_1.asc	-731,9123436	37	60	1537,824687	1665,642869	1615,315436
Y:\THICKS\caj\cajen1.csv	Y:\THICKS\caj\cajen_1_5.asc	-739,072279	35	60	1548,144558	1653,144558	1621,446618
Y:\THICKS\caj\cajen1.csv	Y:\THICKS\caj\cajen_1_1.asc	-733,4406458	38	60	1542,881292	1684,024149	1622,466385
Y:\THICKS\caj\cajen1.csv	Y:\THICKS\caj\cajen_0_9.asc	-730,4428626	43	60	1546,885725	1783,385725	1636,942541
Y:\THICKS\caj\cajen1.csv	Y:\THICKS\caj\cajen_0_8.asc	-728,3999398	45	60	1546,79988	1842,514165	1641,045385
Y:\THICKS\caj\cajen1.csv	Y:\THICKS\caj\cajen_1_2.asc	-745,7296342	37	60	1565,459268	1693,27745	1642,950017
Y:\THICKS\caj\cajen1.csv	Y:\THICKS\caj\cajen_0_7.asc	-726,3224886	47	60	1546,644977	1922,644977	1645,079172
Y:\THICKS\caj\cajen1.csv	Y:\THICKS\caj\cajen_0_5.asc	-721,8997649	50	60	1543,79953	2110,466197	1648,516758
Y:\THICKS\caj\cajen1.csv	Y:\THICKS\caj\cajen_0_3.asc	-725,3653211	57	60	1564,730642	4870,730642	1684,108282
Y:\THICKS\caj\cajen1.csv	Y:\THICKS\caj\cajen_0_6.asc	-734,3712165	53	60	1574,742433	2528,742433	1685,742695
Y:\THICKS\caj\cajen1.csv	Y:\THICKS\caj\cajen_0_1.asc	-705,9278104	89	60 x		x	x
Y:\THICKS\caj\cajen1.csv	Y:\THICKS\caj\cajen_0_2.asc	-711,9490609	74	60 x		x	x
Y:\THICKS\caj\cajen1.csv	Y:\THICKS\caj\cajen_0_4.asc	-719,3946706	65	60 x		x	x

#### 5º) Modelo final com base em critérios AIC

- No Maxent inclua os pontos de ocorrência (samples) e as camadas ambientais\*.

\* Camadas ambientais “futuras”, considerar o pior cenário e justifique com literatura robusta.

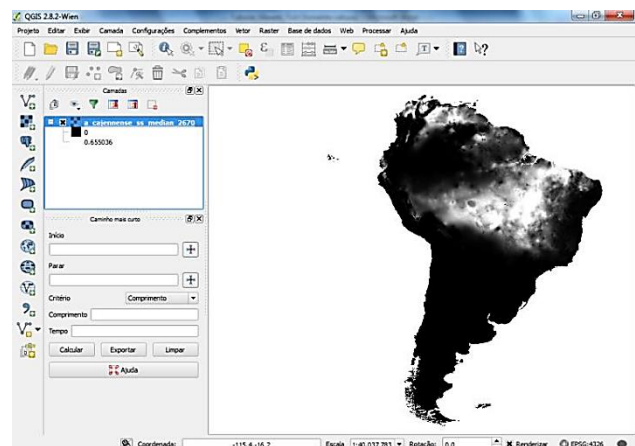
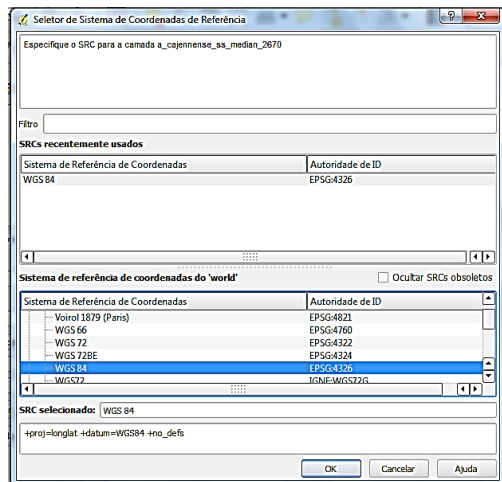
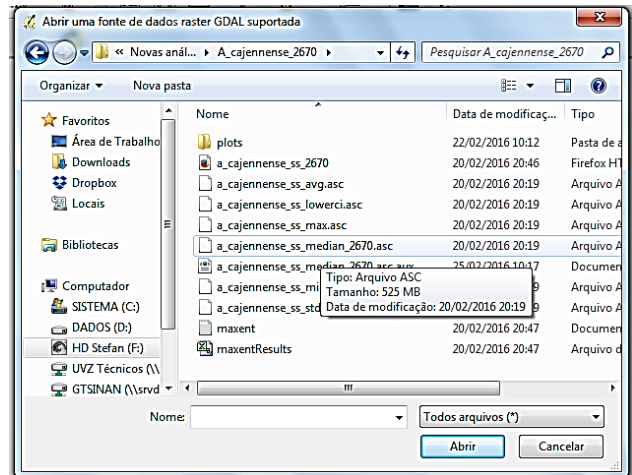
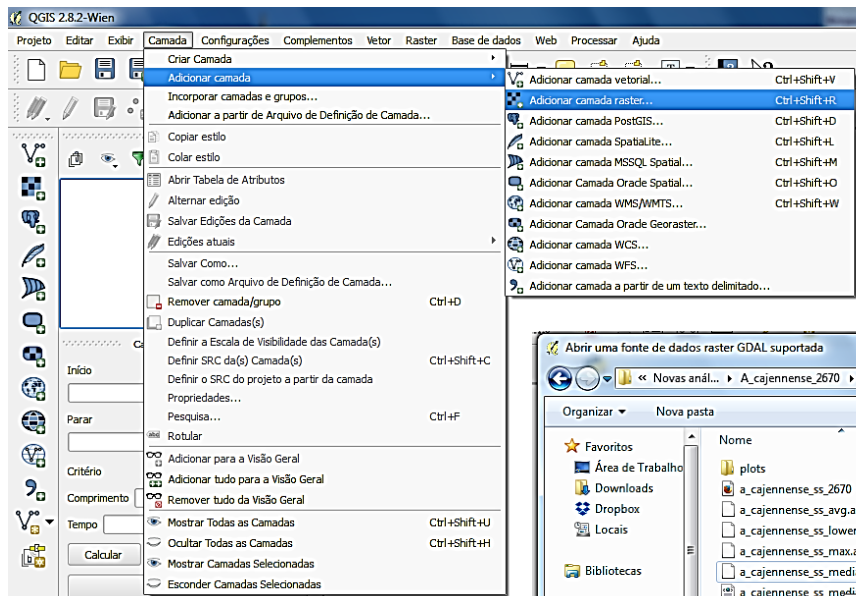
- Em configurações Básicas: **Multiplicador de regularização = 2** (2 = resultado de AIC), **Random seed = selecionado?** **Porcentagem aleatória de teste = 20?** **replicatas = 1000.** **Replicated run type= bootstrap.**
- Em configurações Avançadas: **Desativar o Extrapolate e o Do clamping.** Por quê? Porque queremos rigoroso modelo de transferência (Owens et al. 2013)
- Pode demorar alguns dias/semanas ou meses.

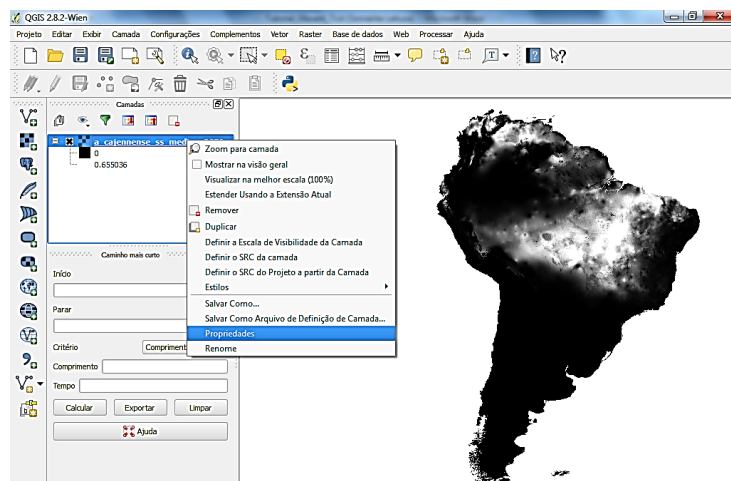


## 6º) Análise de MOP (Owens et al. 2013)

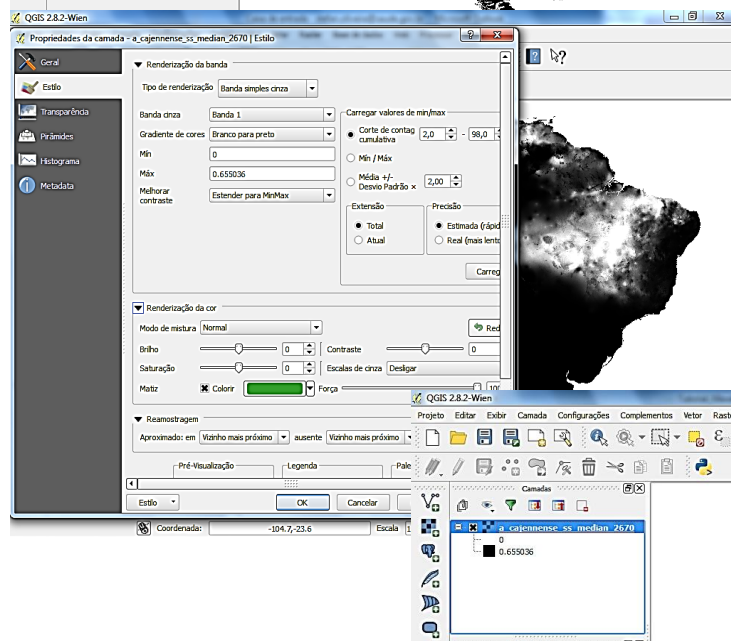
Para avaliar se o clima futuro existe atualmente nas áreas de distribuição da espécie.

## 7º) Edição de mapas no Q GIS

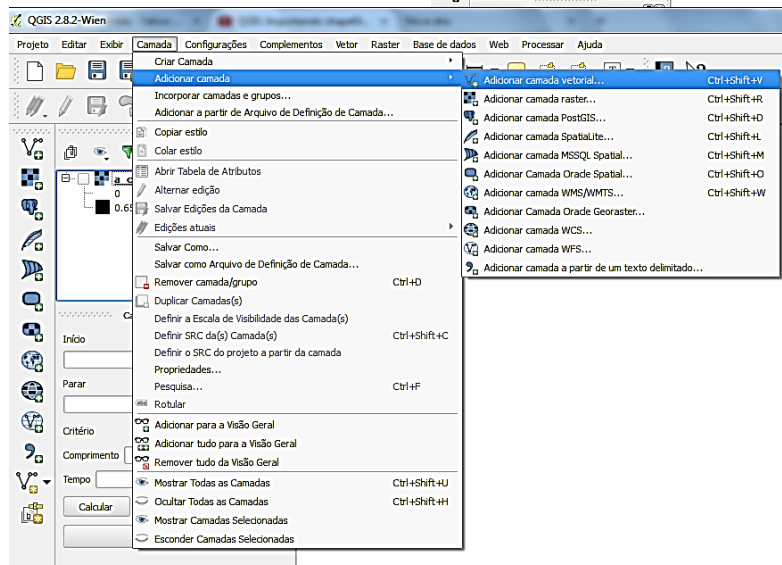




Edição de imagens

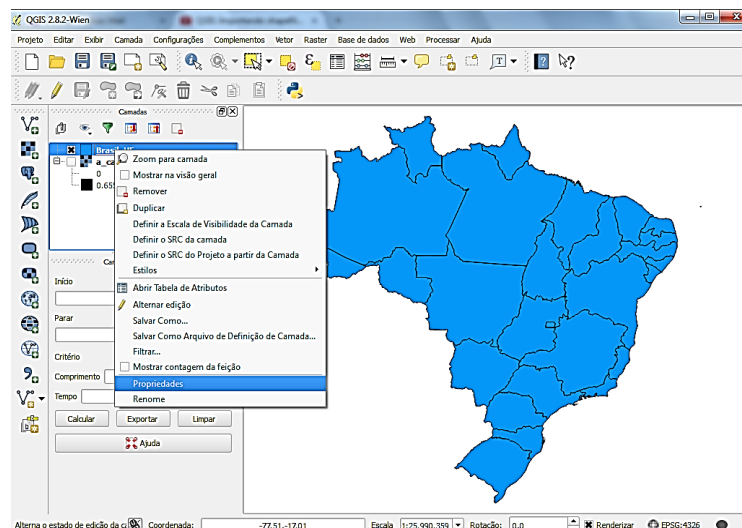
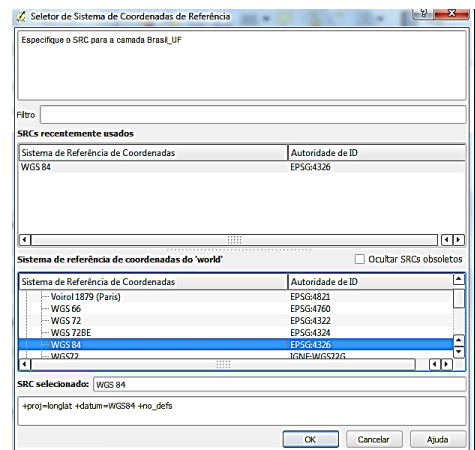
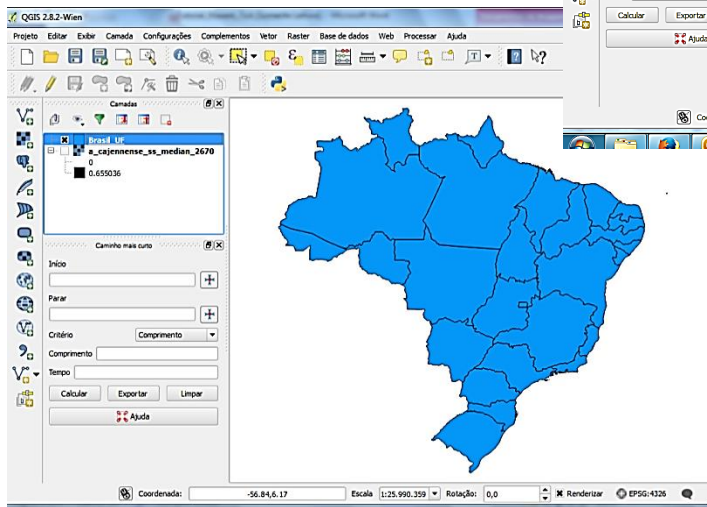
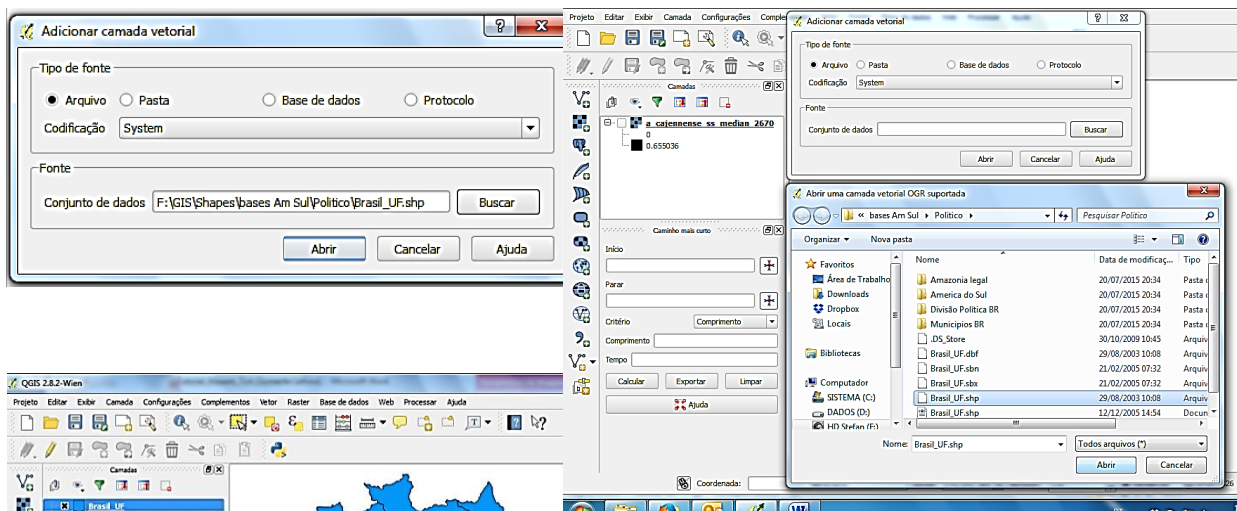


Edição de imagens  
do branco para o preto / colorir



Incluindo shapes limites  
camada vetorial





Edição de shapes  
transparente



## 9.2 Coordenadas geográficas dos carrapatos do Complexo *Amblyomma cajennense* utilizados na modelagem de nicho ecológico

Base de dados acessada em:

[https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1186%2Fs13071-016-1460-2/MediaObjects/13071\\_2016\\_1460\\_MOESM1\\_ESM.pdf](https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1186%2Fs13071-016-1460-2/MediaObjects/13071_2016_1460_MOESM1_ESM.pdf)

### *Amblyomma cajennense* s.s.

N	Espécie-Longitude-Latitude	N	Espécie-Longitude-Latitude
1	A cajennense ss,-49.900, -6.067	31	A cajennense ss,-52.350, -14.667
2	A cajennense ss,-52.233, -1.733	32	A cajennense ss,-51.567, -10.633
3	A cajennense ss,-51.983, -6.633	33	A cajennense ss,-59.867, -13.317
4	A cajennense ss,-48.150, -1.283	34	A cajennense ss,-59.333, -14.767
5	A cajennense ss,-47.767, -1.667	35	A cajennense ss,-59.700, -14.117
6	A cajennense ss,-48.617, -5.983	36	A cajennense ss,-59.467, -15.150
7	A cajennense ss,-60.983, -11.867	37	A cajennense ss,-60.017, -14.917
8	A cajennense ss,-61.900, -11.150	38	A cajennense ss,-55.600, -11.867
9	A cajennense ss,-60.133, -12.733	39	A cajennense ss,-55.867, -13.750
10	A cajennense ss,-48.200, -7.183	40	A cajennense ss,-52.200, -3.200
11	A cajennense ss,-49.950, -9.267	41	A cajennense ss,-54.067, -2.000
12	A cajennense ss,-47.300, -7.700	42	A cajennense ss,-45.383, -1.833
13	A cajennense ss,-49.067, -11.717	43	A cajennense ss,-60.467, -12.483
14	A cajennense ss,-48.500, -8.533	44	A cajennense ss,-62.633, -10.517
15	A cajennense ss,-48.633, -6.583	45	A cajennense ss,-63.567, -12.050
16	A cajennense ss,-48.917, -11.200	46	A cajennense ss,-48.050, -5.750
17	A cajennense ss,-49.150, -12.217	47	A cajennense ss,-48.450, -7.783
18	A cajennense ss,-48.567, -9.400	48	A cajennense ss,-42.817, -2.733
19	A cajennense ss,-48.917, -10.567	49	A cajennense ss,-44.850, -2.567
20	A cajennense ss,-47.550, -6.333	50	A cajennense ss,-45.000, -3.217
21	A cajennense ss,-43.350, -3.733	51	A cajennense ss,-49.100, -12.867
22	A cajennense ss,-43.400, -3.200	52	A cajennense ss,-52.733, -10.800
23	A cajennense ss,-46.767, -4.517	53	A cajennense ss,-55.367, -7.133
24	A cajennense ss,-59.783, -2.550	54	A cajennense ss,-63.600, -10.583
25	A cajennense ss,-45.950, -4.067	55	A cajennense ss,-49.900, -6.067
26	A cajennense ss,-56.083, -9.867	56	A cajennense ss,-49.617, -10.783
27	A cajennense ss,-58.850, -15.333	57	A cajennense ss,-45.400, -3.683
28	A cajennense ss,-55.900, -13.083	58	A cajennense ss,-45.267, -2.250
29	A cajennense ss,-50.667, -11.617	59	A cajennense ss,-48.717, -9.850
30	A cajennense ss,-52.267, -13.550	60	A cajennense ss,-42.417, -3.350



## *Amblyomma sculptum*

N	Espécie-Longitude-Latitude	N	Espécie-Longitude-Latitude	N	Espécie-Longitude-Latitude
1	A sculptum,-48.583, -6.100	41	A sculptum,-44.167, -21.100	81	A sculptum,-48.517, -7.150
2	A sculptum,-60.983, -11.867	42	A sculptum,-46.350, -20.317	82	A sculptum,-47.400, -6.317
3	A sculptum,-49.617, -10.783	43	A sculptum,-41.050, -19.483	83	A sculptum,-48.550, -10.983
4	A sculptum,-48.333, -10.183	44	A sculptum,-46.217, -14.933	84	A sculptum,-48.567, -9.400
5	A sculptum,-49.517, -11.783	45	A sculptum,-43.800, -20.250	85	A sculptum,-40.317, -10.500
6	A sculptum,-48.483, -8.483	46	A sculptum,-42.850, -15.383	86	A sculptum,-42.817, -2.733
7	A sculptum,-49.017, -11.550	47	A sculptum,-40.683, -16.967	87	A sculptum,-45.333, -9.817
8	A sculptum,-48.917, -10.567	48	A sculptum,-42.217, -15.800	88	A sculptum,-49.583, -15.300
9	A sculptum,-47.867, -5.967	49	A sculptum,-43.700, -22.733	89	A sculptum,-49.100, -12.883
10	A sculptum,-39.483, -13.600	50	A sculptum,-46.033, -23.567	90	A sculptum,-49.033, -13.650
11	A sculptum,-43.350, -3.733	51	A sculptum,-47.400, -20.533	91	A sculptum,-59.567, -15.117
12	A sculptum,-43.933, -4.250	52	A sculptum,-51.850, -21.350	92	A sculptum,-56.217, -14.550
13	A sculptum,-46.017, -7.517	53	A sculptum,-47.417, -21.983	93	A sculptum,-55.783, -20.467
14	A sculptum,-47.450, -5.550	54	A sculptum,-51.383, -22.117	94	A sculptum,-56.467, -21.117
15	A sculptum,-35.450, -8.367	55	A sculptum,-48.350, -24.083	95	A sculptum,-54.383, -21.450
16	A sculptum,-42.567, -4.750	56	A sculptum,-47.800, -21.167	96	A sculptum,-57.867, -21.683
17	A sculptum,-47.867, -15.783	57	A sculptum,-47.917, -24.383	97	A sculptum,-40.500, -20.650
18	A sculptum,-48.150, -18.250	58	A sculptum,-52.167, -22.517	98	A sculptum,-42.717, -19.700
19	A sculptum,-52.550, -17.567	59	A sculptum,-46.717, -21.933	99	A sculptum,-42.700, -21.883
20	A sculptum,-48.950, -15.850	60	A sculptum,-48.917, -23.083	100	A sculptum,-42.950, -22.400
21	A sculptum,-55.967, -16.183	61	A sculptum,-49.050, -22.300	101	A sculptum,-43.200, -22.900
22	A sculptum,-55.750, -15.450	62	A sculptum,-48.433, -22.883	102	A sculptum,-48.400, -23.483
23	A sculptum,-58.850, -15.333	63	A sculptum,-48.967, -21.133	103	A sculptum,-52.100, -21.750
24	A sculptum,-55.900, -13.083	64	A sculptum,-48.533, -20.700	104	A sculptum,-47.450, -23.500
25	A sculptum,-58.450, -15.067	65	A sculptum,-46.800, -23.817	105	A sculptum,-47.867, -22.583
26	A sculptum,-59.333, -14.767	66	A sculptum,-49.550, -23.283	106	A sculptum,-46.867, -20.500
27	A sculptum,-60.017, -14.917	67	A sculptum,-50.383, -22.000	107	A sculptum,-45.400, -23.617
28	A sculptum,-55.867, -13.750	68	A sculptum,-51.500, -20.633	108	A sculptum,-46.667, -22.667
29	A sculptum,-52.717, -22.183	69	A sculptum,-50.067, -21.417	109	A sculptum,-52.550, -17.567
30	A sculptum,-52.817, -21.300	70	A sculptum,-45.450, -22.917	110	A sculptum,-55.717, -22.533
31	A sculptum,-54.850, -20.433	71	A sculptum,-52.100, -21.750	111	A sculptum,-54.583, -25.533
32	A sculptum,-57.650, -19.000	72	A sculptum,-47.417, -20.067	112	A sculptum,-40.217, -18.400
33	A sculptum,-53.750, -20.433	73	A sculptum,-53.050, -22.567	113	A sculptum,-41.317, -21.750
34	A sculptum,-40.617, -19.533	74	A sculptum,-46.217, -13.300	114	A sculptum,-56.650, -15.800
35	A sculptum,-45.617, -15.300	75	A sculptum,-44.567, -22.633	115	A sculptum,-43.700, -19.167
36	A sculptum,-45.900, -20.283	76	A sculptum,-48.983, -24.650	116	A sculptum,-47.083, -17.767
37	A sculptum,-47.483, -18.717	77	A sculptum,-51.150, -23.300	117	A sculptum,-56.467, -21.117
38	A sculptum,-45.350, -18.600	78	A sculptum,-51.217, -22.767	118	A sculptum,-52.350, -14.667
39	A sculptum,-42.317, -20.517	79	A sculptum,-51.267, -24.267	119	A sculptum,-56.367, -20.233
40	A sculptum,-46.367, -19.750	80	A sculptum,-48.500, -1.450	120	A sculptum,-56.617, -16.250

## 10. ANEXOS

### 10.1 Ficha de notificação e investigação epidemiológica de febre maculosa

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO FEBRE MACULOSA		Nº
<b>CASO SUSPEITO:</b> Indivíduo que apresente febre, cefaléia, mialgia e história de picada de carrapatos e/ou contato com animais domésticos e/ou silvestres e/ou tenha frequentado área sabidamente de transmissão de febre maculosa nos últimos 15 dias e/ou apresente exantema máculo-papular ou manifestações hemorrágicas.				
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação	2 - Individual		
	2 Agravado/doença	Febre Maculosa / Rickettsioses		3 Data da Notificação
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)
Notificação Individual	7 Data dos Primeiros Sintomas	8 Nome do Paciente	9 Data de Nascimento	10 (ou) Idade
	11 Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	12 Gestante	13 Raça/Cor	14 Escolaridade
	15 Número do Cartão SUS	16 Nome da mãe	17 UF	18 Município de Residência
	19 Distrito	20 Bairro	21 Logradouro (rua, avenida,...)	22 Número
Dados de Residência	23 Complemento (apto., casa, ...)	24 Geo campo 1	25 Geo campo 2	26 Ponto de Referência
	27 CEP	28 (DDD) Telefone	29 Zona	30 País (se residente fora do Brasil)
	31 Data da Investigação	32 Ocupação	33 Sinais e Sintomas	34 Teve contato com animais?
	35 Frequentou ambientes com mata, floresta, rios, cachoeiras, etc.	36 Ocorreu Hospitalização	37 Data da Internação	38 Data da Alta
Dados Clínicos	39 UF	40 Município do Hospital	41 Nome do Hospital	42 Código
	43 Código (IBGE)	44 Sinais e Sintomas	45 Sinais e Sintomas	46 Sinais e Sintomas
Epidemiologia	47 Sinais e Sintomas	48 Sinais e Sintomas	49 Sinais e Sintomas	50 Sinais e Sintomas
	51 Sinais e Sintomas	52 Sinais e Sintomas	53 Sinais e Sintomas	54 Sinais e Sintomas
Tratamento	55 Sinais e Sintomas	56 Sinais e Sintomas	57 Sinais e Sintomas	58 Sinais e Sintomas
	59 Sinais e Sintomas	60 Sinais e Sintomas	61 Sinais e Sintomas	62 Sinais e Sintomas



## 10.2 Sequência de elementos da tese de acordo com a norma PPGMT 001 de 14 de julho de 2011

**Acesso em:** [http://medicinatropical.unb.br/wp-content/uploads/2013/07/Norma-PPGMT-001\\_Elaboracao-de-teses-e-dissertacoes.pdf](http://medicinatropical.unb.br/wp-content/uploads/2013/07/Norma-PPGMT-001_Elaboracao-de-teses-e-dissertacoes.pdf)

### Elementos pré-textuais

- i. Capa
- ii. Página de rosto
- iii. Ficha Catalográfica (no verso da página de rosto)
- iv. Composição da banca examinadora
- v. Dedicatória (Opcional)
- vi. Agradecimentos
- vii. Listas de quadros, tabelas, figuras e abreviações
- viii. Financiamento (inclui qualquer tipo de financiamento de agências de fomento. Bolsas, etc.)
- ix. Índice x. Resumo e Abstract

**Elementos textuais:** os elementos textuais do capítulo de resultados poderão ser apresentados em dois tipos de formato; na forma de publicações e na forma tradicional.

- i. Capítulo: Introdução (Revisão de literatura)
- ii. Capítulo: Justificativa
- iii. Capítulo: Objetivos
- iv. Capítulo: Métodos
- v. Resultados 1. Formato de publicações: incluir um capítulo para cada artigo. Incluir **no mínimo um artigo para Dissertação (mestrado) e dois para Tese (doutorado)**. Os artigos devem seguir a formatação exigida por uma revista indexada escolhida pelos autores, e deverá conter título, autores e filiação institucional, resumo, palavras-chave, introdução, materiais e métodos. Resultados, discussão, agradecimentos e referências no padrão indicado pela revista escolhida.

- vi. Capítulo: Discussão e considerações finais
- vii. Capítulo: Conclusões
- viii. Capítulo: Referências Bibliográficas: deverá conter todas as referências bibliográficas utilizadas na dissertação ou tese, listadas na ordem alfabética e citadas no texto no formato “author – ano” próprio do estilo de citação de Harvard. Na lista de referências deve ser utilizado o formato sugerido pelo *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* que é mais simples, fazendo opção pela forma que exclui da citação o número e o mês da publicação. Recomenda-se a consulta dos documentos citados nas referências utilizadas para a elaboração da presente norma.

#### **Elementos pós-textuais**

- i. Apêndices
- ii. Anexos

## 10.3 1° capítulo publicado

Acesso em DOI: 10.1186/s40409-016-0077-4

de Oliveira et al. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*  
(2016) 22:22  
DOI 10.1186/s40409-016-0077-4

Journal of Venomous Animals and  
Toxins including Tropical Diseases

### RESEARCH

### Open Access



## An update on the epidemiological situation of spotted fever in Brazil

Stefan Vilges de Oliveira<sup>1,2,3\*</sup>, Jessica Noronha Guimarães<sup>1</sup>, Guilherme Carneiro Reckziegel<sup>1</sup>, Bidiah Mariano da Costa Neves<sup>4</sup>, Keline Medeiros de Araújo-Vilges<sup>2</sup>, Lidsy Ximenes Fonseca<sup>1</sup>, Fernanda Voietta Pinna<sup>1</sup>, Simone Valéria Costa Pereira<sup>1</sup>, Eduardo Pacheco de Caldas<sup>1</sup>, Gilberto Salles Gazeta<sup>3</sup> and Rodrigo Gurgel-Gonçalves<sup>5</sup>

### Abstract

**Background:** Spotted fever is a tick-borne rickettsial disease. In Brazil, its notification to the Ministry of Health is compulsory. Since 2007, cases of spotted fever have been integrated to the Notifiable Diseases Information System, and epidemiological analyzes are part of the routines on surveillance programs.

**Methods:** This descriptive study updates epidemiological information on cases of spotted fever registered in Brazil between 2007 and 2015.

**Results:** In Brazil, 17,117 suspected cases of the disease were reported and 1,245 were confirmed in 12 states, mainly in São Paulo (550, 44.2 %) and Santa Catarina (276, 22.2 %). No geographic information was registered for 132 cases (10.6 %). Most of the infected people were men (70.9 %), mainly in rural areas (539, 43.3 %), who had contact with ticks (72.7 %). A higher number of suspected cases were registered between 2011 and 2015, but the number of confirmed cases and the incidence were relatively low. Moreover, 411 deaths were registered between 2007 and 2015, mainly in the southeastern region of the country, where the case-fatality rate was 55 %. Lack of proper filling of important fields of notification forms was also observed.

**Conclusions:** The results showed expansion of suspected cases of spotted fever and high case-fatality rates, which could be related to diagnostic difficulties and lack of prompt treatment. These factors may comprise limitations to the epidemiological surveillance system in Brazil, hence improvement of notification and investigation are crucial to reduce morbidity and mortality due to spotted fever in Brazil.

**Keywords:** Rickettsial diseases, Epidemiology, Information system, Tick-borne disease

### Background

Spotted fever (SF) is an infection caused by gram-negative, obligate intracellular bacteria of the genus *Rickettsia*. The main agent of SF in Brazil is *Rickettsia rickettsii*. Nevertheless, other species of *Rickettsia* associated or not to SF clinical cases have been registered in several regions of the country [1–3]. *Amblyomma* ticks – such as *A. sculptum*, *A. aureolatum* and *A. ovale* – are the main vectors and their hosts (usually horses, capybaras and canines) are nonspecific, therefore, they may also

parasitize humans [4, 5]. *Rickettsia rickettsii* SF is considered the most lethal rickettsial disease, and the maculopapular rash, its characteristic clinical sign, typically appears on the fifth day of infection [6]. However, it is not present in all cases. Rash absence interferes with the differential diagnosis, and *R. rickettsii* SF may be confused with other diseases including leptospirosis, dengue fever, ehrlichiosis, viral rash diseases, other rickettsial related diseases from typhus group, etc. [6–8]. Moreover, *Rickettsia parkeri* strain Atlantic rainforest is present in several regions of Brazil, causing a milder spotted fever with characteristic signs (inoculation eschar and lymphadenopathy) [1, 2].

SF has been observed in Brazil since 1929, but only in 2001 it was included in the list of diseases of compulsory

\* Correspondence: stefanbio@yahoo.com.br

<sup>1</sup>Secretariat of Health Surveillance, Brazilian Ministry of Health, Brasília, DF, Brazil

<sup>2</sup>Graduate Program in Tropical Medicine, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



© 2016 The Author(s). **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

notification (DCN) from the Ministry of Health (MH) [9, 10]. Since 2014, it has become a disease of compulsory and immediate notification. Consequently, health professionals are held responsible for reporting suspected and/or confirmed cases to the municipality, state and the Brazilian Ministry of Health within 24 h. Cases of SF are registered into the Notifiable Diseases Information System (SINAN), which aims to collect, gather and disseminate data on this disease [11]. Currently, SF is considered an emerging disease in Brazil due to the increase in diagnosed cases and expansion of occurrence areas. However, it is still little known by health professionals and the general public [12].

Clinical, epidemiological and laboratory aspects must be considered to confirm cases of SF. Epidemiological history of suspected cases helps and may lead to a timely diagnosis supported by laboratory tests [13, 14]. Epidemiological studies are necessary to evaluate the disease behavior over space and time and may help surveillance programs in Brazil [15]. Thus, this study updates epidemiological information on cases of SF registered in Brazil between 2007 and 2015.

## Methods

A descriptive epidemiological study was performed based on cases of spotted fever notified by investigation forms (IF) available in SINAN between 2007 and 2015. The database was accessed on March 14th, 2016. Duplicate or inconsistent information (out of the case definition proposed by the MH) were excluded from the analysis.

Cases were considered suspected whenever the individual presented fever, headache, myalgia and history of tick bites, and/or contact with domestic and/or wild animals, and/or had been to SF known transmission areas in the last 15 days, and/or presented maculopapular rash or hemorrhagic manifestations [13, 14]. Cases were confirmed when signs, symptoms and epidemiological history matched the suspect case definition and when infection with *Rickettsia* from the spotted fever group (SFG) was established [13, 14].

The laboratory testing recommended for SF by the MH consists of serological evidence of a fourfold change in immunoglobulin G (IgG)-specific antibody titers reactive to *Rickettsia rickettsia* SF group antigens by indirect immunofluorescence assay (IFA) between paired serum samples (one taken in the first week of illness and a second 2–4 weeks later). Moreover, it is also recommended the detection of *R. rickettsia* or other SF group DNA in a clinical sample via amplification of a specific target by PCR assay, or demonstration of SF group antigens in a biopsy or autopsy sample by

immunohistochemistry, as well as isolation of *R. rickettsia* or other SF group *Rickettsia* from a clinical sample in cell culture.

Variables associated with confirmed cases were analyzed according to the following classification [16]:

- General data of patients about their origin – region of Brazil, federative unit (FU) of notification and municipality of infection.
- Individual data – age, gender and ethnic group.
- Clinical data – main signs and symptoms.
- Epidemiological data – related specifically to exposure risk.
- Treatment – if there was hospitalization, dates of admission and discharge.
- Specific laboratory data – if there were laboratory tests.
- Conclusion data – evolution of cases, confirmation or disposal criterion, location and characteristics of the probable place of infection.

The annual incidence rates were calculated employing the total population per studied year obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) [17]. The absolute number of deaths and confirmed cases of SF were used to calculate the annual case-fatality rate. Average coefficients of incidence of SF were calculated for municipalities and states (cases/100,000 inhabitants per year) [17].

A proportion between missing/blank records and total filled fields was carried out for the observed variables to assess the completeness of forms. It was based on the inclusion criteria of the confirmed cases, involving mandatory (dates of notification, investigation start, first symptoms and case closing), essential (dates of hospitalization and development of the case) and conditioned variables (dates of hospitalization, discharge and death).

SINAN parameters were used to evaluate the completeness of data: excellent > 90 %, regular = 70–89 % and bad < 70 % of the filled fields. Timeliness was calculated using the difference in days between the intervals between the following dates: notification and investigation, notification and closing, the first symptoms and hospitalization, the first symptoms and discharge, the first symptoms and death.

The software TabWin 32 version 3.6 [18] was used for data tabulation, Microsoft Office Excel 2010 for charts and graphs, and TerraView version 3.2.0.1 for maps [19]. Secondary data was used in accordance with the National Health Council Resolution 466/2012 and does not cover information that could identify individuals registered in the information system [20].



## Results

Between 2007 and 2015, 17,117 suspected cases of spotted fever were reported and 1,245 were confirmed in 12 states: São Paulo ( $n = 550$ , 44.2 %), Santa Catarina ( $n = 276$ , 22.2 %), Minas Gerais ( $n = 104$ , 8.5 %), Rio de Janeiro ( $n = 90$ , 7.2 %), Espírito Santo ( $n = 32$ , 2.5 %), Paraná ( $n = 25$ , 2.0 %), Ceará ( $n = 11$ , 0.9 %), Rio Grande do Sul ( $n = 9$ , 0.7 %), Goiás ( $n = 7$ , 0.5 %), Bahia ( $n = 4$ , 0.3 %), Mato Grosso do Sul ( $n = 4$ , 0.3 %) and Rondônia ( $n = 1$ , 0.1 %). No geographic information was registered for 132 cases of SF (10.6 %). Between 2007 and 2009, the number of reported cases decreased, but in the following years, there was an increase in the number of notifications (Fig. 1).

The highest incidence rates were observed in Santa Catarina (0.48/100,000 inhabitants) and São Paulo (0.14/100,000 inhabitants) states. Higher incidences were also observed in the municipalities of Rodeio, Corupá and Luiz Alves (14.3, 13.9, and 13.8 respectively) (Fig. 2). Most infected people were white males between 20 and 64 years of age, from rural areas and who had contact with ticks (Table 1). Deaths were more frequent in males (79.1 %) than females (Table 1). Females had home as the primary site of infection acquisition (210/321, 65.4 %) while males probably acquired infection during leisure activities (239/779, 30.6 %).

The majority of SF patients had visited environments such as forests, rivers and waterfalls (66.7 %) and were exposed to ticks (72.7 %). Other animals such as capybaras (15.6 %), dogs and cats (42.4 %), cattle (17.2 %) and horses (17.4 %) were also reported in the investigation forms of confirmed cases. A higher incidence rate was observed between September and November (41 %). A total of 207 cases of SF (16.6 %) were registered in October.

A total of 411 deaths were registered resulting in an overall case-fatality rate of 33 %. The southeastern region showed the highest case-fatality rate (55 %). An increase of 57.9 % of deaths was observed in the last years (Fig. 1). Among confirmed cases, 760 (61 %) were hospitalized, of which 391 died, representing a case-fatality rate of 51.4 % (Table 1).

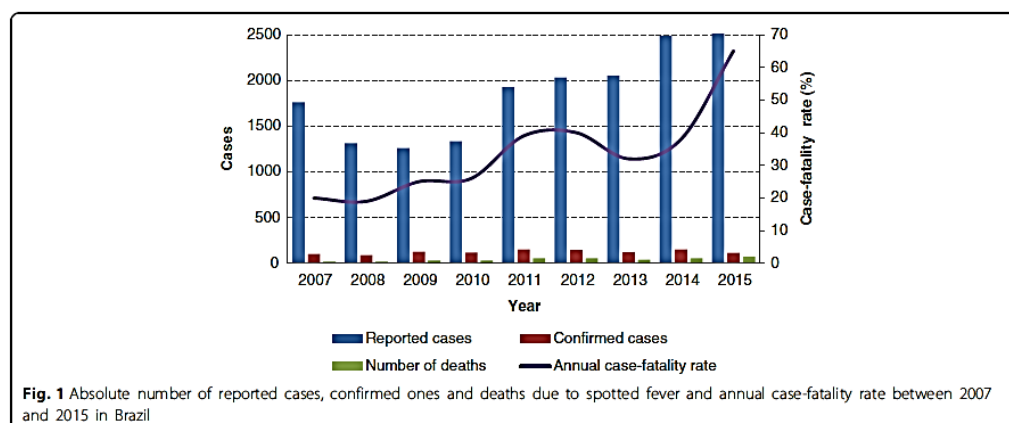
Laboratory criteria was the most used in the study period ( $n = 1,223$ , 90.2 %) then clinical and epidemiological 103 (8.2 %). The main SF signs and symptoms reported were fever, headache, myalgia, prostration and nausea/vomiting that had a different distribution among Brazilian regions (Fig. 3).

Although most information was available in the notification forms, the discharge date and date of death were the questions less answered (Table 2). Hospitalization date and progression of cases received more responses and were rated as excellent.

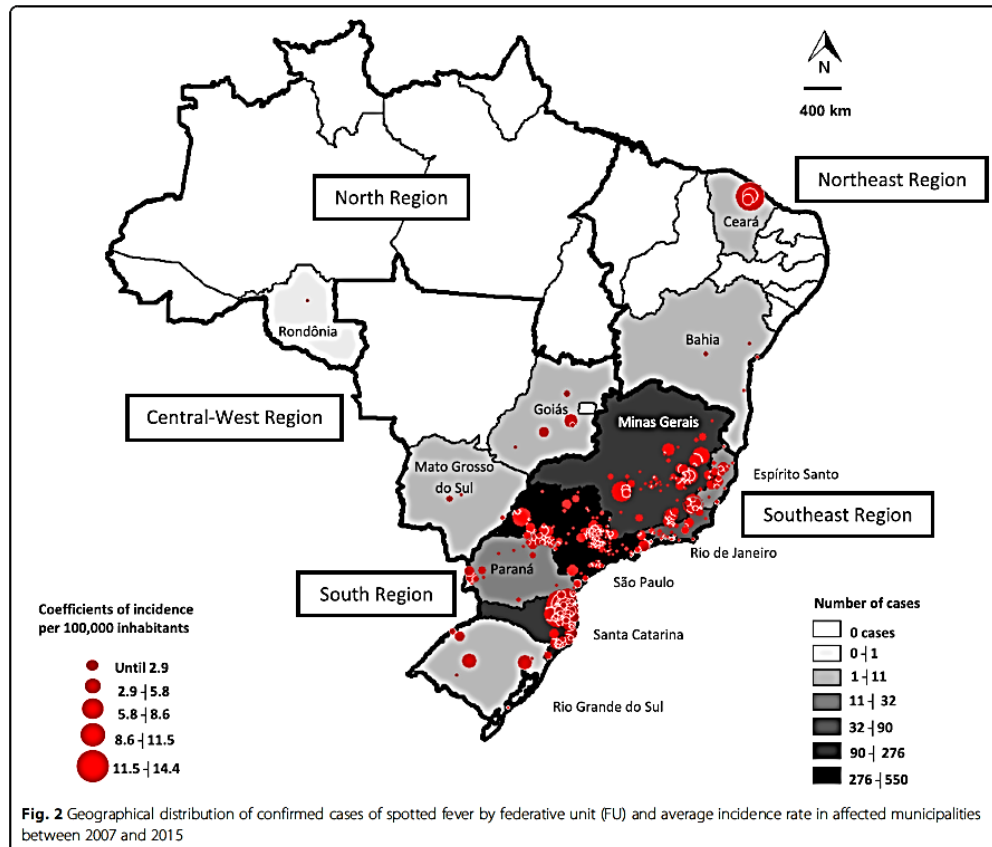
## Discussion

An increase in the number of suspected cases of SF was observed between 2007 and 2015; however, the number of confirmed cases presented low variation. High case-fatality rates were registered in southeastern Brazil. South and Southeast regions had the highest incidence rates, with most cases being reported in São Paulo and Santa Catarina, a finding corroborated by Barros-Silva et al. [21]. Moreover, the present study shows the first cases of SF in the states of Mato Grosso do Sul and Rondônia, where *Rickettsia* species were already found in ticks [22, 23]. These results show an expansion of SF in Brazil.

The incorporation of molecular diagnostic techniques by the MH in 2011 increased the number of deaths attributable to SF in Brazil, which could explain the high case-fatality rates registered in the







present study [13, 14]. Such techniques allowed the identification of suspected cases that progressed to death without diagnosis using a unique sample. The present work also included records of deaths in southern Brazil, in transition areas within the state of São Paulo, which indicates the possible occurrence of *Rickettsia rickettsia*. This situation comprises a threat to public health and highlights the need for research on the strains occurring in these regions. Increase in the number of notifications is a result of efforts promoted by the MH, which is developing continuous training processes and educational activities aimed at structuring a network for surveillance of spotted fever and other rickettsial diseases in the country [24].

In the United States of America, a public health system (TickNET) promotes surveillance, research, education and prevention of tick-borne diseases. Nevertheless, notification of cases is not mandatory. In that country,

cases are reported under a category called spotted fever rickettsiosis [25–27]. Since the 1930s, countries in the Americas, such as Colombia and Mexico, began to register focal cases of rickettsial diseases as *fiebre de tobia* and *fiebre manchada*, respectively. However, these records are collected by research centers and public information is not provided.

The present findings show that most of the confirmed victims were males, which is in agreement with international reports of the Centers for Disease Control and Prevention and the European Center for Disease Prevention and Control [26, 28]. In Brazil, men were infected in leisure activities whereas women became infected in household chores [29]. The most affected ethnic group in Brazil was white people, especially in the Southeast and South. However, rash is not easily seen in black complexion and this could be hindering the diagnosis of SF cases in this ethnic group [30].

**Table 1** Absolute number and percentage of confirmed spotted fever cases and deaths regarding probable area of infection, relation to work, exposure to risk environments and hospitalization, between 2007 and 2015 in Brazil

	Cases		Deaths	
	N	%	N	%
Gender				
Male				
<1 year	4	0.45	2	0.61
1–4 years	20	2.26	8	2.46
5–9 years	49	5.54	15	4.61
10–14 years	46	5.20	18	5.53
15–19 years	56	6.34	22	6.76
20–49 years	445	50.39	151	46.46
50–64 years	209	23.66	82	25.23
65–79 years	53	6	27	8.30
>80 years	1	0.11	0	0
Female				
<1 year	5	1.38	1	1.16
1–4 years	27	7.45	6	6.97
5–9 years	27	7.45	10	11.62
10–14 years	31	8.56	12	13.95
15–19 years	20	5.52	5	5.81
20–49 years	183	50.55	37	43.02
50–64 years	53	14.64	12	13.95
65–79 years	15	4.14	3	3.48
>80 years	1	0.27	0	0
Ethnic Group				
White	816	65.54	220	53.53
Black	56	4.5	32	7.79
Asian	7	0.56	0	0
Multiracial	215	17.27	90	21.9
Indigenous	4	0.32	1	0.24
Missing/blank	147	11.81	68	16.55
Probable area of infection				
Rural	539	43.29	146	35.52
Urban	407	32.69	139	33.82
Periurban	173	13.90	70	17.03
Missing/Blank	126	10.12	56	13.63
Work-related transmission				
Yes	213	17.11	63	15.33
No	860	69.08	264	64.23
Missing/blank	182	14.62	84	20.44
Exposure to risk environments				
Yes	831	66.75	254	61.80
No	255	20.48	64	15.57
Missing/blank	159	12.77	93	22.63

**Table 1** Absolute number and percentage of confirmed spotted fever cases and deaths regarding probable area of infection, relation to work, exposure to risk environments and hospitalization, between 2007 and 2015 in Brazil (Continued)

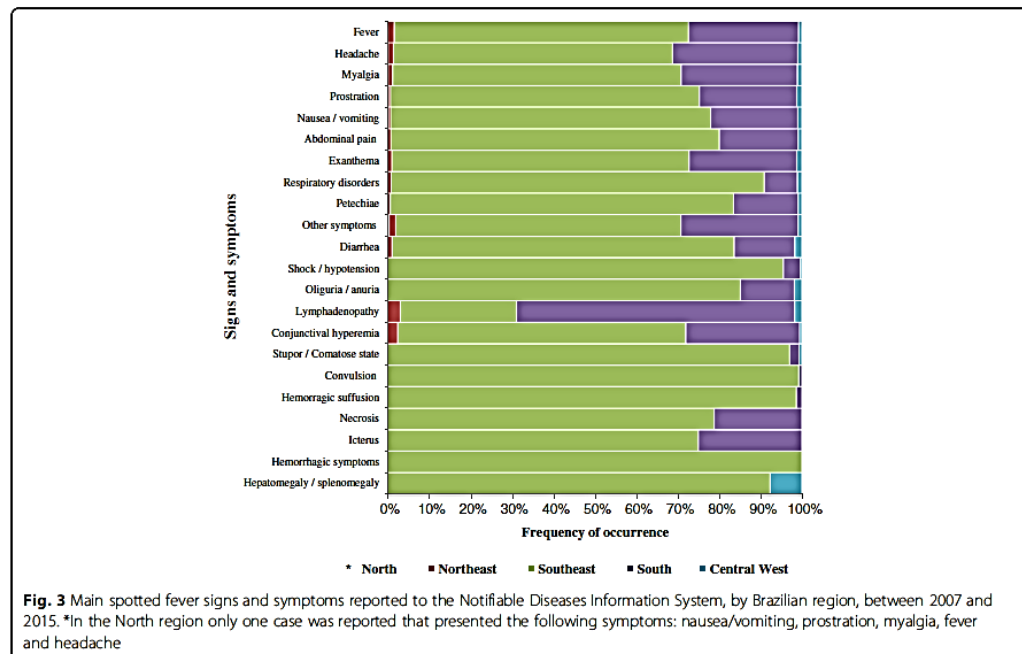
Hospitalization				
North	9	0.72	1	0.24
Northeast	1	0.08	0	0
Southeast	615	49.39	336	81.75
South	37	2.97	4	0.97
Central-West	6	0.48	1	0.24
Missing/blank	92	7.38	49	11.92

The highest incidence was observed in rural areas in individuals who visit forest areas, rivers and waterfalls. Souza et al. [31] reported a high SF incidence in urban areas in São Paulo. The same study also suggested that SF transmission is related to the existence of a dirty pasture environment where *A. sculptum* ticks and capybaras are present. Although the findings by Souza et al. [31] indicated no relationship between SF and work activities, there is an outbreak record mentioning cases of SF in an animal shelter, which suggests a risk of occupational exposure [32]. Such situation draws attention to the need of preventive practices for professionals engaged in activities that may pose risks for rickettsial infections [33].

Contact with ticks was registered in 72 % of investigation forms. *Amblyomma cajennense* tick complex has a wide distribution in Brazil [5]. Szabó et al. [4] emphasizes that although *Rhipicephalus sanguineus* tick is present throughout Brazil, its participation in epidemic cycles has not been definitively proven. Most cases of SF were registered in October, when a higher density of vectors (tick nymphs) is recorded, which may be associated with transmission to humans [34]. However, climate variations should be examined promptly within municipalities and Brazilian ecoregions.

The majority of the confirmed cases required hospitalization. Southeast was the region that had more records of cases and deaths. *R. rickettsii* have potential for the development of serious forms of the disease, with systemic disorders such as respiratory failure, oliguria, hemorrhagic manifestations, neurological changes and shock. High case-fatality rates may be associated with [29]:

- A low index of suspicion per health care professionals.
- Lack of knowledge on the clinical features of the disease, which is often confused with other infections that have similar symptoms such as dengue and leptospirosis.



**Table 2** Completeness of notification forms for spotted fever in Brazil (2007–2015) concerning dates of notification of the main variables, timeliness of notification and reporting of the first symptoms

Field	Field completeness	
	N	(%)
Date of notification	1245	100
First symptoms	1245	100
Investigation start	1245	100
Hospitalization	1238	99.43
Admission	750	60.24
Discharge	368	29.55
Course of the case	1197	96.14
Death <sup>a</sup>	424	34.05
Closing	1245	100
Timeliness – notification	Media (days)	Median (days)
Investigation date	16.57	6
Closing date	53.36	40
Timeliness – reporting of first symptoms	Media (days)	Median (days)
Admission date	7.02	4
Discharge date	16.38	8
Death <sup>a</sup>	12.02	6

<sup>a</sup>Death due to spotted fever

- Eco-epidemiological aspects associated with the risk of infection.
- Risk factors for exposure to the vector in transmission areas of the disease.

In southern Brazil, the disease is milder and most cases do not require hospitalization. This fact may be associated with infections caused by *R. parkeri* – an Atlantic rainforest strain that leads to a benign evolution [35]. However, in the north of Paraná, fatal cases of the disease provoked by *R. rickettsii* were observed [16].

Laboratory tests were used for confirmation of the majority of the cases. The most commonly used is the serologic one that verifies IgM and IgG titers without specifically checking the species of the etiologic agent, which is one of the current limitations of laboratory diagnosis in Brazil. According to Labruna et al. [3], there are different species of *Rickettsia* of the spotted fever group in Brazil (*Rickettsia rickettsii*, *R. parkeri*, *R. felis*, *R. rhipicephali*, *R. bellii*, *R. typhi*, *R. amblyommii*, *R. andeane* and *R. monteiroi*), many of those with unknown pathogenicity.

The most frequent clinical signs were fever, headache and myalgia. The presence of rash, an important sign of the disease, was recorded in less than 40 % of the confirmed cases. It is necessary to assess the current procedures and to consider regional particularities, thus

seeking to identify signs, symptoms and epidemiological characteristics that may be related to the *Rickettsia* species. SF caused by *R. rickettsii* evolves rapidly and without the correct and timely medical interventions, clinical cases can develop to severe clinical forms, such as icterus, seizures, hemorrhagic suffusion and extremity necrosis. Further studies should evaluate the burden of SF, considering the impact of deaths of children, young people and adults in working age, as well as amputations resulting from necrotic processes and other sequels. All these injuries generate loss of life years, disability, economic costs to the health system and social security, sick leaves and pensions.

In 2013, the treatment protocol for cases of spotted fever was revised in Brazil, adding new recommendations, with emphasis on use of doxycycline as the first choice medication, regardless of age. The Ministry of Health of Brazil started to provide these drugs in strategic places in endemic areas [36]. Future evaluations of the effectiveness of these new treatment guidelines on case-fatality rates will be required.

The main limitation of this study is the underreporting of cases to epidemiological surveillance systems. The addition of other databases of the Brazilian health system in future analysis – such as those from hospitals, laboratories and mortality information system – would certainly quantify new cases of SF. Low completeness may also interfere with results of studies based on SINAN databases. Regarding confirmed cases, there was complete filling of the notification dates, early symptoms, early research and closing date of the cases. These fields are crucial for understanding the quality of health care in cases of SF. Timeliness – which was analyzed between admission, discharge and death – demonstrated a rapid clinical course and the need to rapidly identify cases and take the appropriate treatment in order to reduce case-fatality rate.

## Conclusions

The results showed expansion of suspected cases of spotted fever and high case-fatality rates, which could be related to diagnostic difficulties and lack of prompt treatment. These factors may be limitations of the SF Epidemiological Surveillance System in Brazil, hence improvement of notification and investigation are crucial for to reduce morbidity and mortality due to SF in Brazil.

## Acknowledgements

We would like to thank the team from the Zoonosis Surveillance Technical Unit and the technical group for rodent-related diseases from the Ministry of Health of Brazil.

## Funding

SVO received financial support from the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES). The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

## Authors' contributions

RGG, GSG and SVO conceived and designed the experiments. SVO and JNG performed the experiments. SVO, JNG, GCR, BMCN, KMAV, LXF, FVP, SVCP, EPC, GSG and RGG analyzed the data. SVO contributed materials/analysis tools. RGG, GSG and SVO wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Author details

<sup>1</sup>Secretariat of Health Surveillance, Brazilian Ministry of Health, Brasília, DF, Brazil. <sup>2</sup>Graduate Program in Tropical Medicine, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil. <sup>3</sup>National Reference Laboratory of Vectors of Rickettsioses, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. <sup>4</sup>Graduate Program in Infectious and Parasitic Diseases, School of Veterinary Medicine, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil. <sup>5</sup>Laboratory of Medical Parasitology and Vector Biology, School of Medicine, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil.

Received: 17 March 2016 Accepted: 19 July 2016

Published online: 22 August 2016

## References

- Spolidorio MG, Labruna MB, Mantovani E, Brandão PE, Richtzenhain LJ, Yoshinari NH. Novel spotted fever group rickettsiosis, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(3):521–3.
- Silva N, Eremeeva ME, Rozental T, Ribeiro GS, Paddock CD, Ramos EAG, et al. Eschar-associated spotted fever rickettsiosis, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(2):275–8.
- Labruna MB, Mattar S, Nava S, Bermudez S, Venzal JM, Dolz G, et al. Rickettsioses in Latin America, Caribbean, Spain and Portugal. *Rev MVZ Córdoba*. 2011;16(2):2435–57.
- Szabó MPJ, Pinter A, Labruna MB. Ecology, biology and distribution of spotted- fever tick vectors in Brazil. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:27.
- Nava S, Beati L, Labruna MB, Cáceres AG, Mangold AJ, Guglielmo AA. Reassessment of the taxonomic status of *Amblyomma cajennense* with the description of three new species, *Amblyomma tonelliae* n. sp., *Amblyomma interandinum* n. sp. and *Amblyomma patinoi* n. sp., and reinstatement of *Amblyomma mixtum*, and *Amblyomma sculptum* (Ixodidae: Ixodidae). *Ticks Tick Borne Dis*. 2014;5(3):252–76.
- Angerami RN, Câmara M, Pacola MR, Rezende RCM, Duarte RMR, Nascimento EMM, et al. Features of Brazilian spotted fever in two different endemic areas in Brazil. *Ticks Tick Borne Dis*. 2012;3(5–6):346–8.
- Del Fiol FS, Junqueira FM, Rocha MC, Toledo MI, Filho SB. Rocky Mountain spotted fever in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;27(6):461–6.
- Walker DH, Raoult D. *Rickettsia rickettsii* and other spotted fever group rickettsiae (Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever). In: Mendel GL, Bennett JE, Dolin R, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practices of infectious diseases. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005.
- Piza JT, Meyer JR, Gomes LS. Considerações epidemiológicas e clínicas sobre o tifo exantemático de São Paulo. São Paulo: Soc Impres Paulista; 1932.
- Portaria nº 1.943, de 18 de outubro de 2001, sobre doenças de notificação compulsória. *Inf Epidemiol SUS*. 2001;10(1):57–8.
- Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. Gabinete do Ministro/Ministério da Saúde. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Available in: [http://cosemsrs.org.br/imagens/portarias/por\\_16h5.pdf](http://cosemsrs.org.br/imagens/portarias/por_16h5.pdf).
- Parola P, Paddock CD, Socolovschi C, Labruna MB, Mediannikov O, Kemif T, et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(4):657–702.
- Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças de "A" a "Z". Febre maculosa brasileira e outras rickettsioses. Available in: [http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=109788&Itemid=657](http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=109788&Itemid=657).
- Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Febre maculosa brasileira e outras rickettsioses. Available in: <http://portalsaude.saude.gov.br/imagens/pdf/2015/fevereiro/06/guia-vigilancia-saude-atualizado-05-02-15.pdf>.



15. Labruna MB. Ecology of rickettsia in South America. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1166:156–66.
16. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan. Available in: <http://portalsinan.saude.gov.br/febre-maculosa>.
17. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativas de População. Available in: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2015/>.
18. Departamento de Informática do SUS. DATASUS. Download do TabWin. Available in: <http://datasus.saude.gov.br/download-do-tabwin>.
19. TerraView. Projeto TerraView. São José dos Campos, SP: INPE, 2010. Available in: <http://www.dpi.inpe.br/terrawiew/index.php>.
20. Ministério da Saúde do Brasil, Conselho Nacional de Saúde, Resolução N° 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Available in: <http://www.dpi.inpe.br/terrawiew/index.php>.
21. Barros-Silva PMR, Pereira SC, Fonseca LX, Maniglia FVP, Oliveira SV, Caldas EP. Febre maculosa: uma análise epidemiológica dos registros do sistema de vigilância do Brasil. *Sci Plena.* 2014;10(4):047501.
22. Labruna MB, Camargo LM, Camargo EP, Walker DH. Detection of a spotted fever group Rickettsia in the tick *Haemaphysalis juxtakochi* in Rondônia, Brazil. *Vet Parasitol.* 2005;127(2):169–74.
23. de Almeida RF, Garcia MV, Cunha RC, Matias J, Araújo e Silva E, de Fatima Cepa Matos M, et al. Ixodid fauna and zoonotic agents in ticks from dogs: first report of *Rickettsia rickettsii* in *Rhipicephalus sanguineus* in the state of Mato Grosso do Sul, mid-western Brazil. *Exp Appl Acarol.* 2013;60(1):63–72.
24. Oliveira SV, Pereira SVC, Silva PMRB, Pereira JM, Gomes V, Amorim M, et al. Vigilância de ambientes da febre maculosa brasileira e outras riquetsioses: a etapa inicial de uma proposta para a formação de rede. *Rev Pan-Amaz Saude.* 2015;6(3):67–71.
25. Mead P, Hincley A, Hook S, Beard CB. TickNET - A Collaborative Public Health Approach to Tickborne Disease Surveillance and Research. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(9):1574.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Rocky Mountain Spotted Fever. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, 2015. Available in: <http://www.cdc.gov/rmsf/>.
27. Díaz JS, Cataño JC. Fiebre manchada de las montañas rocosas: ni tan manchada ni tan montañosa como pensábamos. *Infectio.* 2010;14(4): 264–76.
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological situation of rickettsioses in EU/EFTA countries. Technical Report, 2013. Available in: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Rickettsioses\\_2010\\_final.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Rickettsioses_2010_final.pdf).
29. Angerami RN, Resende MR, Feltrin AFC, Katz G, Nascimento EM, Stucchi RSB, et al. Brazilian spotted fever: a case series from an endemic area in Southeastern Brazil epidemiological aspects. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1078(1):170–2.
30. Favacho ARM, Rozental T, Calic SB, Scofield MAM, Lemos ERS. Fatal Brazilian spotless fever caused by *Rickettsia rickettsii* in a dark-skinned patient. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011;44(3):395–6.
31. Souza CE, Pinter A, Donalísio MR. Risk factors associated with the transmission of Brazilian spotted fever in the Piracicaba river basin, State São Paulo, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(1):11–7.
32. Rozental T, Ferreira MS, Gomes R, Costa CM, Barbosa PRA, Bezerra IO, et al. A cluster of *Rickettsia rickettsii* infection at an animal shelter in an urban area of Brazil. *Epid Infect.* 2015;143(11):2446–50.
33. Barros-Silva PMR, Fonseca LX, Carneiro ME, Araújo-Vilges KM, Oliveira SV, Gurgel-Gonçalves R. Occupational risk of spotted fever: an evaluation of knowledge, attitudes and prevention practices among veterinary medicine students. *Rev Patol Trop.* 2014;43(4):389–97.
34. Lemos ERS, Machado RD, Coura JR, Guimarães MA, Freire NMS, Amorim M, et al. Epidemiological aspects of the Brazilian spotted fever: seasonal activity of ticks collected in an endemic area in São Paulo, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1997;30(3):181–5.
35. Angerami RN, da Silva AM, Nascimento EM, Colombo S, Wada MY, dos Santos FC, et al. Brazilian spotted fever: two faces of a same disease? A comparative study of clinical aspects between an old and a new endemic area in Brazil. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(2):207–8.
36. Ministério da Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria n° 16, de 15 de maio de 2014. Torna pública a decisão de incorporar a doxiciclina injetável e o cloranfenicol suspensão para terapêutica da febre maculosa brasileira e outras riquetsioses no Sistema Único de Saúde - SUS. Available in: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Doxiciclina-e-Cloranfenicol-FINAL.pdf>.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



## 10.4 2º capítulo publicado

### ORIGINAL ARTICLE

## Predictive Factors for Fatal Tick-Borne Spotted Fever in Brazil

S. V. de Oliveira<sup>1,2,3</sup>, M. C. A. Willemann<sup>4</sup>, G. S. Gazeta<sup>3</sup>, R. N. Angerami<sup>5</sup> and R. Gurgel-Gonçalves<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Graduate Program in Tropical Medicine at the University of Brasília, Brasília, DF, Brazil

<sup>2</sup> Health Surveillance Secretariat of the Ministry of Health, Brasília, DF, Brazil

<sup>3</sup> National Reference Laboratory for Rickettsial disease Vectors of the Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>4</sup> Department of Health Surveillance of the Secretariat of Health of Santa Catarina State, Florianópolis, SC, Brazil

<sup>5</sup> Clinical Hospital of the State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

<sup>6</sup> Medical Parasitology and Vector Biology Laboratory, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil

### Impacts

- The severity of tick-borne spotted fever cases was demonstrated by the high frequency of hospitalization, the high case-fatality rate observed, or the increased frequency of clinical complications found in critical patients.
- The presence of predictive factors for fatal tick-borne spotted fever is important as in decision making during care, including the need for patient referrals to more complete healthcare service centres and recommendations for hospitalization in intensive care units.
- Among the epidemiological records analyzed, a report of previous exposure to ticks and residing in an urban area were associated with a lower risk of death among patients with tick-borne spotted fever.

### Keywords:

Tick-borne diseases; zoonoses; rickettsial infection; *Rickettsia rickettsii*; case-control study

### Correspondence:

S. V. de Oliveira. Health Surveillance Secretariat of the Ministry of Health, SCS, quadra 04, bloco A, edifício Principal, 3º andar, CEP 70304-904, Brasília, Distrito Federal, Brazil. Tel.: +55 61 3213 8232; Fax: +55 61 3213 8244; E-mail: stefanbio@yahoo.com.br

Received for publication September 6, 2016

doi: 10.1111/zph.12345

### Summary

In Brazil, two pathogenic *Rickettsia* species have been identified causing tick-borne spotted fever (SF). The aetiological agent *Rickettsia rickettsii* causes serious illness, particularly in the south-eastern region of the country. Moreover, the *Rickettsia* sp. strain Atlantic Rainforest cause milder clinical manifestations in south-eastern, south and north-east regions. This study has sought to analyse predictive factors for fatal SF. A case-control study was performed using disease notification records in Brazil. The cases included were individuals with laboratory confirmation and fatal progression of SF, while the controls included individuals with SF who were cured. A total of 386 cases and 415 controls were identified (1 : 1.1), and the cases and controls were similar in age. The factors identified as being protective against death were reported presence of ticks (odds ratio [OR], 0.60; 95% confidence interval [CI], 0.41–0.88), residing in urban areas (OR, 0.47; 95% CI, 0.31–0.74) and presenting lymphadenopathy (OR, 0.43; 95% CI, 0.23–0.82). Males exhibited a greater chance of death (OR, 1.57; 95% CI, 1.13–2.18), as did patients who were hospitalized (OR, 10.82; 95% CI, 6.38–18.35) and who presented hypotension or shock (OR, 10.80; 95% CI, 7.33–15.93), seizures (OR, 11.24; 95% CI, 6.49–19.45) and coma (OR of 15.16; 95% CI, 8.51–27.02). The study demonstrates the severity profile of the SF cases, defined either as the frequency of hospitalization (even in cases that were cured) or as the increased frequency of the clinical complications typically found in critical patients. Opportune clinical diagnosis, a careful evaluation of the epidemiological aspects of the disease and adequate care for patients are determining factors for reducing SF fatality rates.

## Background

In Brazil, two pathogenic *Rickettsia* species have been identified causing tick-borne spotted fever (SF), *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia* sp. strain Atlantic Rainforest (Parola et al., 2013; Szabó et al., 2013). Spotted fever group rickettsiosis (SFGR) occurs in all regions of Brazil, although its highest rates are in the southern and south-eastern regions of the country (Oliveira et al., 2016a). Due to its importance as an illness of interest to public health, the Brazilian Notifiable Diseases Information System (SINAN) must be used by all healthcare services in the country to immediately report new cases of the disease (Ministério da Saúde, 2016a,b).

In most areas within the southern region and in previously studied outbreaks confined to the north-eastern region, the disease has been found to be caused by *Rickettsia* sp. strain Atlantic Rainforest, a species closely related to *Rickettsia sibirica*, *Rickettsia parkeri* and *Rickettsia africae*. Its clinical manifestations are milder, and its common characteristics include the presence of inoculation eschars and lymphadenopathy (Angerami et al., 2006; Spolidorio et al., 2010; Silva et al., 2011; Vizzoni et al., 2016; Krawczak et al., 2016; Moerbeck et al., 2016). However, in the south-eastern region of Brazil, the most serious form of the disease occurs. It is caused by *R. rickettsii*. Its case-fatality rate surpasses 50% (Angerami et al., 2006, 2009b, 2012; Oliveira et al., 2016b).

The measures to be taken as part of an epidemiological investigation into SF include analyses of demographic data, clinical and laboratory profiles, and the eco-epidemiological determinants of the reported cases in an effort to define prevention and control strategies and to establish measures that can seek to reduce morbidity and mortality in Brazil (Ministério da Saúde, 2016a,b). This reduction is currently considered one of the greatest challenges of the epidemiological surveillance system of this illness in the country (Oliveira et al., 2016a).

Different factors seem to contribute to the increased case-fatality rate associated with SF. Delayed diagnosis is found in most cases overall due to the disease's concomitant occurrence with more frequent and clinically similar illnesses, such as dengue fever and leptospirosis. This leads to treatment being started at inopportune times. Additionally, improper treatment has been observed, such as antibiotics without effective activity against rickettsial infections, which allows for clinical worsening and the lethal progression of these cases (Angerami et al., 2006, 2009b, 2012). The case-fatality rate for SF may be associated with the fact that doxycycline, the first-choice medication, (Chapman et al., 2006), was not available for parenteral use in Brazil. Therefore, treatment for severe cases was often a

second-choice antibiotic, such as chloramphenicol (Angerami et al., 2006, 2012).

The high turnover rate of healthcare professionals and the resulting difficulty in structuring trained teams have also been mentioned as factors of influence on SF case-fatality rates. Furthermore, these factors compromise the surveillance system's ability to obtain reliable data, and they limit our understanding of the true epidemiological situation, including factors such as incidence, case-fatality rates and risk factors (Oliveira et al., 2016c).

The difference in the pathogenicity of the Brazilian strain of *R. rickettsii* has been reported as a determining factor of the most serious form of the disease, an aspect which may explain the elevated case-fatality rates associated with SF in Brazil (Eremeeva et al., 2003; Angerami et al., 2006; Labruna et al., 2014). In the light of these questions, this case-control study sought to analyse predictive factors for fatal SF.

## Methods

### Type of study and data collection

This is a case-control study to analyse predictive factors for fatal SF. Cases of SF notified by SINAN between 2007 and 2015 were analysed. The records were grouped in electronic spreadsheets. Duplicate records and information out of SF laboratory-confirmed case definition proposed by Brazilian Ministry of Health (Ministério da Saúde, 2016b) were excluded from the analysis. The records considered were those from the south-eastern states of the country (São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais and Espírito Santo), the area where almost an absolute majority of deaths by the disease have been concentrated and the region where the confirmed aetiological agent, *R. rickettsii*, is prevalent (Oliveira et al., 2016a). Laboratory confirmation of the disease was established for patients who had the appropriate results on serological tests (indirect immunofluorescence reaction) and/or microbiological tests (isolation of rickettsiae in a cell culture and/or a PCR reaction) and/or anatomicopathological (immunohistochemistry) assays performed by public health reference laboratories accredited by the Brazilian Ministry of Health. The cases are confirmed considering laboratory tests identifying spotted fever group rickettsial infections and combined with the clinical and epidemiological data (Ministério da Saúde, 2016a,b).

### Data analysis

The case was defined as each notification of a suspected case with laboratory confirmation of SF that resulted to death. The control was defined as each notification of a case with laboratory confirmation of SF that was cured.

In the analysis, the information available on the SF case notification and investigation form was used [http://portal.sinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Febre%20Maculosa/Febr\\_Maculosa\\_v5.pdf](http://portal.sinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Febre%20Maculosa/Febr_Maculosa_v5.pdf), accessed on 15/06/2016).

The predictive factors for fatal SF were demographic information, epidemiological information, clinical information and data on hospitalization, all of which had been standardized by the Brazilian Ministry of Health for mandatory notification of and investigation into cases of SF.

For the analysis of continuous variables (age and disease progression, which was expressed in days), the nonparametric Kruskal–Wallis test was used. For the categorical variables, the odds ratio (OR) was calculated using the univariate statistic. The analyses met a 5% level of statistical significance ( $P \leq 0.05$ ) using Fisher's exact test (nonparametric) and a 95% confidence interval (CI). Only the variables that demonstrated a statistically significant association have been presented. The analyses were performed in the EPI INFO 7 software, version 7.2 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA).

## Results

A total of 386 cases and 415 controls (1 : 1.1) were identified in the database. The cases and controls were similar in age. Table 1 shows the clinical progression of the disease in terms of the continuous variables associated with death by SF. As detailed in Table 2, the factors identified as being protective against death were the presence of the tick (OR, 0.60; 95% CI, 0.41–0.88), residing in urban areas (OR, 0.47, 95% CI, 0.31–0.74) and presenting lymphadenopathy (OR, 0.43; 95% CI, 0.23–0.82). Greater probability of death was found among males (Table 3), patients who were hospitalized, and patients who presented signs of disease severity, such as hypotension/shock, seizure and coma (Table 4).

## Discussion

The severity of SF cases was demonstrated by the high frequency of hospitalization (even in cases that were

cured), the high case-fatality rate observed, or the increased frequency of clinical complications found in critical patients (hemodynamic alterations, neurological manifestations, jaundice, oliguria and respiratory symptoms). The elevated frequency of these clinical findings is consistent with previously reported data showing the severity profile of SF attributed to *R. rickettsii* (Angerami et al., 2006, 2012).

Among the epidemiological records analysed, a report of previous exposure to ticks and residing in an urban area were associated with a lower risk of death among patients with SF. Exposure to ticks, a condition for the transmission of SF, has been observed in 73% of these cases reported in the country (Oliveira et al., 2016a). However, to a certain extent, information may have been lost due to the limitations such as the quality of the investigation and data reporting to SINAN, parasitism by vectors in the larval or nymph stage. The latter may explain why some patients did not notice the ticks (Oliveira et al., 2016a). In findings consistent with the significant proportion of patients with no reported history of previous exposure to ticks, a previous case series on SF in the state of São Paulo observed that 68.8% of patients reported exposure to the vector and that, in 17% of these cases, the information was ignored (Katz et al., 2009). Therefore, while it is important to improve measures involved in the epidemiological investigation of the disease (such as qualifying the information on tick parasitism), the data presented in this study should encourage educational measures both for people who frequent high-risk locations (locations where parasitism may occur) and for healthcare professionals. These professionals need to understand that the lack of a reported history of proven tick parasitism does not exclude the risk of infection by bites that went unnoticed.

Residing in urban areas exhibited a causal association with protection against death by SF. This fact may largely involve these inhabitants' easier access to healthcare services. It may also be explained by the fact that, in rural areas, tick parasitism, despite being frequent and common, may still be an unknown health risk and may still be disregarded by people who reside or work in this environment (Oliveira et al., 2016a). For this reason, patients who live in or frequent high-risk areas (who are already at a higher risk of infection) do not recognize parasitism as a high-risk epidemiological event and fail to report this exposure when receiving medical attention.

The presence of lymphadenopathy as a protective factor against death should be understood as an indirect event; this clinical manifestation is more frequently associated with infection by species that are less pathogenic than *R. rickettsii*. In the context of rickettsial diseases and infections, the presence of lymphadenopathy has been described in infections by other rickettsial species, including

**Table 1.** Continuous variables associated with death by tick-borne spotted fever in Brazil

Variable	Case		Control		Kruskal–Wallis P-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Age	36.47	19.60	33.49	19.74	0.0270
Time between first symptoms and hospitalization	7.29	38.74	5.09	7.84	0.0112
Length of hospitalization	2.89	7.20	9.85	11.36	0.0000

SD, standard deviation.



**Table 2.** Categorical variables associated with a lower probability of death by tick-borne spotted fever in Brazil

Variable		Case	Control	OR	95% CI		P-value
		n	n				
Residing in urban area	Yes	33	69	0.47	0.31	0.74	0.0004
	No	334	334				
Lymphadenopathy	Yes	14	38	0.43	0.23	0.82	0.0050
	No	302	358				
Reported presence of ticks	Yes	195	314	0.60	0.41	0.88	0.0050
	No	71	69				

OR, odds ratio; CI, confidence interval; n, sample size.

**Table 3.** Categorical variables associated with a higher probability of death by tick-borne spotted fever in Brazil

Variable		Case	Control	OR	95% CI		P-value
		n	n				
Male	Yes	308	297	1.57	1.13	2.18	0.0034
	No	78	118				
Nausea/Vomiting	Yes	261	213	2.25	1.67	3.04	0.0000
	No	105	193				
Abdominal Pain	Yes	188	154	1.90	1.42	2.54	0.0000
	No	161	251				
Diarrhea	Yes	161	88	3.02	2.21	4.15	0.0000
	No	191	316				
Malaise	Yes	250	234	1.67	1.24	2.26	0.0003
	No	109	171				

OR, odds ratio; CI, confidence interval; n, sample size.

*R. parkeri*, and the *Rickettsia* sp. strain Atlantic Rainforest of in Brazil (Spolidorio et al., 2010; Silva et al., 2011; Krawczak et al., 2016; Vizzoni et al., 2016). Lymphadenopathy has been reported in 49% of cases in an endemic region in southern Brazil, particularly in the state of Santa Catarina, where the clinical profile of SF is often one of a mild illness without reports of death (Angerami et al., 2009a). In the light of this information, one cannot dismiss the possible existence of SF cases caused by less pathogenic species being responsible for milder clinical manifestations in the population studied, even if all of the cases have been reported as confirmed cases of SF in states where *R. rickettsii* circulation is well known. This study established an inclusion criterion that cases were required to have laboratory confirmation of SF, including a serology-based laboratory diagnostic technique using an indirect immunofluorescence reaction and IgG detection in parallel samples. However, this technique does not differentiate between rickettsial species, much less among those belonging to the SFGR. Although this factor may be considered an important limitation to the current study, it is, more importantly, a flaw in the rickettsial surveillance systems used in Brazil and United States, where authors have also reported that data on mortality may not correspond to reality due to challenges in distinguishing between cases

caused by the more pathogenic *R. rickettsii* and caused by less pathogenic species (Mead et al., 2015). Results based on phylogenetic analysis of *R. rickettsii* showed that the Brazilian isolates originated from a clade that is distinct from the one found in the United States. This finding suggests that the high mortality rate observed in Brazil may be the result of a more virulent strain causing infection in the country (Labruna et al., 2014).

One limitation of the study is the use of a passive epidemiological surveillance system that, among other flaws, made it impossible to obtain a relevant information predicting death by rickettsial infection, particularly by *R. rickettsii*: the adoption of adequate and timely antibiotic therapy. It is known that failure to use doxycycline and/or initiating its use too late are associated with significant risk of death among patients with Rocky Mountain spotted fever (Holman et al., 2001; Regan et al., 2015; Biggs et al., 2016).

Future studies should consider the ideal possibility of a prospective follow-up of suspected cases or at least the use of clinical and laboratory data from healthcare systems beyond those which are traditionally available in the surveillance system to assess all of the possible variables involved in the prognosis for patients with SF, including the quality of the medical care provided.

**Table 4.** Severe categorical variables associated with a higher probability of death by tick-borne spotted fever in Brazil

Variable		Case	Control	OR	95% CI		P-value
		n	n				
Hospitalization	Yes	368	272	10.82	6.38	18.35	0.0000
	No	17	136				
Petechiae	Yes	159	119	1.91	1.20	1.60	0.0000
	No	198	283				
Hypotension/Shock	Yes	193	40	10.80	7.33	15.93	0.0000
	No	159	356				
Oliguria/Anuria	Yes	156	41	7.24	4.90	10.66	0.0000
	No	186	354				
Seizure	Yes	111	16	11.24	6.49	19.45	0.0000
	No	237	384				
Stupor/Coma	Yes	121	14	15.16	8.51	27.02	0.0000
	No	220	386				
Necrosis of the limbs	Yes	16	7	2.79	1.14	6.89	0.0170
	No	321	393				
Jaundice	Yes	138	59	3.68	2.60	5.22	0.0000
	No	219	345				
Hemorrhagic Manifestations	Yes	65	14	6.52	3.58	11.86	0.0000
	No	272	382				
Respiratory Disorders	Yes	238	96	5.97	4.36	8.18	0.0000
	No	127	306				

OR, odds ratio; CI, confidence interval; n, sample size.

Males presented greater chances of death, a finding which may be explained by males' more frequent exposure to high-risk environments and/or by the tendency among men to fail to seek medical attention (Oliveira et al., 2016a).

As expected, greater probability of death was found among patients who were hospitalized. However, it is important to note the extensive and elevated lengths of hospital stays, even among patients who were cured (9.85 days), a finding which highlights the potential for severity even among patients who achieve favourable outcomes.

As observed in studies on other illnesses and as described for Rocky Mountain spotted fever (Walker, 1989; Chen and Sexton, 2008), cases of spotted fever that include hypotension, shock, oliguria, anuria, seizure, stupor, coma, haemorrhagic manifestations and respiratory disorders are five times more likely to result in death than controls. The presence of one or more of these manifestations during the progression of a patient suspected of having spotted fever indicates the need for their understanding not only as predictive of death but, more importantly, as a factor in decision-making during care, including the need for patient referrals to more complete healthcare service centres and recommendations for hospitalization in intensive care units. Malaise, nausea, vomiting, abdominal pain and diarrhoea were found to be associated with a greater risk of death by SF. These symptoms are not exclusively observed

in SF, but also in other diseases, such as dengue fever and leptospirosis. Even so, they should be considered as potential warning signs in patients suspected of having SF, who will then need to be monitored more closely.

We discussed various predictive factors for fatal SF in Brazil. However, for an effective reduction in case-fatality rates, healthcare providers need to be aware of the occurrence of the disease. Opportune clinical diagnosis, a careful evaluation of the epidemiological aspects of the disease (risk factors) and adequate care for patients are determining factors for reducing Brazilian spotted fever fatality rates in the country.

#### Acknowledgements

We would like to thank the team from the Zoonosis Surveillance Technical Unit and the technical group for rodent-related diseases from the Ministry of Health of Brazil.

#### Competing Interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Funding

Stefan Vilges de Oliveira received financial support from the Coordination for the Improvement of Higher

Education Personnel (CAPES). The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

## References

- Angerami, R. N., M. R. Resende, A. F. Feltrin, G. Katz, E. M. Nascimento, R. S. Stucchi, and L. J. Silva, 2006: Brazilian spotted fever: a case series from an endemic area in south-eastern Brazil: clinical aspects. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1078, 252–254.
- Angerami, R. N., A. M. R. Silva, E. M. Nascimento, S. Colombo, M. Y. Wada, F. C. P. Santos, D. M. Mancini, R. C. Oliveira, G. Katz, E. C. Martins, and L. J. Silva, 2009a: Brazilian spotted fever: two faces of a same disease? A comparative study of clinical aspects between an old and a new endemic area in Brazil. *Clin. Microbiol. Infect.* 15(Suppl 2), 207–208.
- Angerami, R. N., E. M. Nunes, E. M. Nascimento, F. A. Ribas, B. Kemp, A. F. Feltrin, M. R. Pacola, G. E. Perecin, V. Sinkoc, M. R. Resende, G. Katz, and L. J. Silva, 2009b: Clusters of Brazilian spotted fever in São Paulo State, southeastern Brazil: a review of official reports and the scientific literature. *Clin. Microbiol. Infect.* 15(Suppl 2), S202–S204.
- Angerami, R. N., M. Câmara, M. R. Pacola, R. C. Rezende, R. M. Duarte, E. M. Nascimento, S. Colombo, F. C. Santos, R. M. Leite, G. Katz, and L. J. Silva, 2012: Features of Brazilian spotted fever in two different endemic areas in Brazil. *Ticks Tick Borne Dis.* 3, 346–348.
- Biggs, H. M., C. B. Behravesh, K. K. Bradley, F. S. Dahlgren, N. A. Drexler, J. S. Dumler, S. M. Folk, C. Y. Kato, R. R. Lash, M. L. Levin, R. F. Massung, R. B. Nadelman, W. L. Nicholson, C. D. Paddock, B. S. Pritt, and M. S. Traeger, 2016: Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and Other Spotted Fever Group Rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis – United States. *MMWR Recomm. Rep.* 13, 1–44.
- Chapman, A. S., J. S. Bakken, S. M. Folk, C. D. Paddock, K. C. Bloch, A. Krusell, D. J. Sexton, S. C. Buckingham, G. S. Marshall, G. A. Storch, G. A. Dasch, J. H. McQuiston, D. L. Swerdlow, S. J. Dumler, W. L. Nicholson, D. H. Walker, M. E. Ereemeeva, and C. A. Ohl; Tickborne Rickettsial Diseases Working Group and CDC, 2006: Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses, and anaplasmosis - United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. *MMWR Recomm. Rep.* 55, 1–27.
- Chen, L. F., and D. J. Sexton, 2008: What's new in Rocky Mountain spotted fever? *Infect. Dis. Clin. North Am.* 22, 415–432.
- Ereemeeva, M. E., R. M. Klemm, L. A. Santucci-Domotor, D. J. Silverman, and G. A. Dasch, 2003: Genetic analysis of isolates of *Rickettsia rickettsii* that differ in virulence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 990, 717–722.
- Holman, R. C., C. D. Paddock, A. T. Curns, J. W. Krebs, J. H. McQuiston, and J. E. Childs, 2001: Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain Spotted Fever: evidence for superiority of tetracyclines for therapy. *J. Infect. Dis.* 1, 1437–1444.
- Katz, G., V. L. F. C. Neves, R. N. Angerami, E. M. M. Nascimento, and S. Colombo, 2009: Situação epidemiológica e importância da febre maculosa no Estado de São Paulo. *BEPA* 6, 4–13.
- Krawczak, F. S., S. Munoz-Leal, A. C. Guztazaky, S. V. Oliveira, F. C. Santos, R. N. Angerami, J. M. Filho, J. C. Jr Souza, and M. B. Labruna, 2016: *Rickettsia* sp. strain Atlantic rainforest infection in a human patient from a spotted fever-endemic area in southern Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 95, 551–553.
- Labruna, M. B., F. C. P. Santos, M. Ogrzewalska, E. M. M. Nascimento, S. Colombo, A. Marcili, and R. N. Angerami, 2014: Genetic identification of rickettsial isolates from fatal cases of Brazilian spotted fever and comparison with *Rickettsia rickettsii* isolates from the American continents. *J. Clin. Microbiol.* 52, 3788–3791.
- Mead, P., A. Hinckley, S. Hook, and C. B. Beard, 2015: Ticknet – a collaborative public health approach to tickborne disease surveillance and research. *Emerg. Infect. Dis.* 21, 1574–1577.
- Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro. Portaria no 204, de 17 de fevereiro de 2016a: Define a lista nacional de notificação compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Available at: [bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204\\_17\\_02\\_2016.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204_17_02_2016.html) (accessed on 29 August 2016)
- Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Guia de Vigilância em Saúde. 2016b: Febre maculosa brasileira e outras riquetsioses. Available at: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/agosto/25/GVS-online.pdf> (accessed on 29 August 2016)
- Moerbeck, L., V. F. Vizzoni, E. Machado-Ferreira, R. C. Cavalcante, S. V. Oliveira, C. A. G. Soares, M. Amorim, and G. S. Gazeta, 2016: *Rickettsia* (Rickettsiales: Rickettsiaceae) vector biodiversity in high altitude atlantic forest fragments within a semi arid climate: a new endemic area of spotted-fever in Brazil. *J. Med. Entomol.* 1, pii: tjw121. doi: 10.1093/jme/tjw121
- Oliveira, S. V., J. N. Guimarães, G. C. Reckziegel, B. M. Neves, L. X. Araújo-Vilges, F. Voietta, S. V. C. Pereira, E. P. Caldas, G. S. Gazeta, and R. Gurgel-Goncalves 2016a: An update on the epidemiological situation of spotted fever in Brazil. *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.* 22, 22.
- Oliveira, S. V., E. P. Caldas, S. Colombo, G. S. Gazeta, M. B. Labruna, F. C. P. Santos, and R. N. Angerami, 2016b: Fatal Case of Brazilian Spotted Fever in a Non-Endemic Area in Brazil: the importance of having health professionals understanding the disease and its areas of transmission. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 49, 653–655.
- Oliveira, S. V., E. P. Caldas, J. E. Limongi, and G. S. Gazeta, 2016c: Avaliação dos conhecimentos e atitudes de prevenção sobre a febre maculosa entre profissionais de saúde no Brasil. *J. Health Biol. Sci.* 4, 152–159.

- Parola, P., C. D. Paddock, C. Socolovschi, M. B. Labruna, O. Mediannikov, T. Kernif, M. Y. Abdad, J. Stenos, I. Bitam, P. E. Fournier, and D. Raoult, 2013: Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clin. Microbiol. Rev.* 26, 657–702.
- Regan, J. J., M. S. Traeger, D. Humpherys, D. L. Mahoney, M. Martinez, G. L. Emerson, D. M. Tack, A. Geissler, S. Yasmin, R. Lawson, V. Williams, C. Hamilton, C. Levy, K. Komatsu, D. A. Yost, and J. H. McQuiston, 2015: Risk factors for fatal outcome from Rocky Mountain spotted fever in a highly endemic area-Arizona, 2002–2011. *Clin. Infect. Dis.* 60, 1659–1666.
- Silva, N., M. E. Ereemeeva, T. Rozental, G. S. Ribeiro, C. D. Paddock, E. A. G. Ramos, A. R. M. Favacho, G. M. Reis, G. A. Dasch, E. R. S. de Lemos, and A. I. Ko, 2011: Eschar-associated spotted fever rickettsiosis, Bahia, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 17, 275–278.
- Spolidorio, M. G., M. B. Labruna, E. Mantovani, P. E. Brandão, L. J. Richtzenhain, and N. H. Yoshinari, 2010: Novel spotted fever group rickettsiosis, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 16, 521–523.
- Szabó, M. P. J., A. Pinter, and M. B. Labruna, 2013: Ecology, biology and distribution of spotted-fever tick vectors in Brazil. *Front Cell. Infect. Microbiol.* 3, 1–9.
- Vizzoni, V. F., A. B. Silva, K. M. Cardoso, F. B. Santos, B. Stenzel, M. Amorim, S. Vilges de Oliveira, and G. S. Gazeta, 2016: Genetic identification of *Rickettsia* sp. strain Atlantic rainforest in an endemic area of a mild spotted fever in Rio Grande do Sul state, Southern Brazil. *Acta Trop.* 162, 142–145.
- Walker, D. H., 1989: Rocky Mountain spotted fever: a disease in need of microbiological concern. *Clin. Microbiol. Rev.* 2, 227–240.

## 10.5 3º capítulo submetido

### Climatic Change

#### Amblyomma ticks and future climate: Range contraction due to climate warming --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	CLIM-D-17-00009
Full Title:	Amblyomma ticks and future climate: Range contraction due to climate warming
Article Type:	Research Article
Corresponding Author:	Stefan Vilges de Oliveira, Ph.D. Ministry of Health BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Ministry of Health
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Stefan Vilges de Oliveira, Ph.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Stefan Vilges de Oliveira, Ph.D.
	Daniel Romero-Alvarez
	Thiago Fernandes Martins
	Janduhy Pereira dos Santos
	Marcelo Labruna
	Gilberto Salles Gazeta
	Luis Escobar Escobar
	Rodrigo Gurgel-Gonçalves